Sonderdruck aus
„Archiv für Kreislaufforschung"
Band 49, Seite 83–116, 1966
Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Untersuchungen über Physiologie und Pathophysiologie des sympathikoadrenalen Systems durch Bestimmung der Vanillin-Mandelsäure-Ausscheidung im Harn mit dünnschichtchromatographischer Technik*)

Von E. Schmid

Mit 10 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 9. Juli 1965)

1856 fand Vulpian (310) in wässerigen Extrakten aus Nebennieren bei Einwirkung von Licht oder Zusatz von Alkali bzw. Jod eine karminrosa Färbung, die in anderen Organextrakten nicht auftrat. Erst 40 Jahre später entdeckten Oliver und Schäfer (221) die blutdrucksteigernde Wirkung dieser Extrakte, eine Untersuchung, die zur Isolierung und Synthese des Adrenalins durch Abel, Takamine, Fürth bzw. Scholz führte. 1910 bezeichneten Barger und Dale (17) eine Gruppe Adrenalin-ähnlicher Phenylaethylamine, darunter auch das Noradrenalin, als „sympathikomimetisch", d. h., die pharmakologischen Wirkungen der Substanzen ähnelten dem Effekt der Sympathikusreizung. Eine 1904 von Elliot (65) ausgesprochene Vermutung, daß das Adrenalin bei der Sympathikusreizung freigesetzt werde, fand 1921 in den Arbeiten von Loewi (205) über die humorale Übertragung des Accelerans-Effektes am Froschherzen ihre Bestätigung.

*) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

1963

In den Jahren 1911 bis 1927 hatten sich Cannon und seine Arbeitsgruppe mit der Wirkung der sympathischen Nervenreizung und der Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark im Tierversuch eingehend befaßt (36–38, 40, 41 und 43). Belastungen durch Kälte und Schmerzreize, Angst- und Wutreaktionen der Versuchstiere führten zur gesteigerten Aktivität des sympathischen Nervensystems und vermehrten Adrenalinsekretion. Cannon faßte daher Sympathikus und Nebennieren als einheitliches „sympathikoadrenales System" zusammen. Die Reaktionen des Organismus – Blutdruckanstieg, Zunahme der Herzfrequenz und Herzleistung, erhöhte Durchblutung beanspruchter Organe, Blutzuckeranstieg und Förderung der Blutgerinnung – wurden als Ausdruck der Notfallsfunktion des sympathikoadrenalen Systems angesehen.

Bereits Barger und Dale (17) waren qualitative und quantitative Unterschiede in den Wirkungen des Sympathikus und des Adrenalins an bestimmten Organen aufgefallen. Cannon und Rosenblueth (42) unterschieden daher zwei Sympathikuswirkstoffe, das erregende „Sympathin E" und den hemmenden Wirkstoff „Sympathin I". Letzterer erwies sich als identisch mit Adrenalin. Die Vermutung, daß Noradrenalin dem Sympathin E entsprach, konnte jedoch erst durch v. Euler (73, 74) bzw. Holtz (159, 163) 1946 bis 1948 experimentell geklärt werden.

Die intensiven Forschungen während der letzten 15 Jahre führten zunächst zur Entwicklung der modernen chemischen Bestimmungsmethoden der Katecholamine in Geweben und Körperflüssigkeiten (v. Euler 72, 85; Weil-Malherbe 321, 322; Übersicht s. Katecholamin-Symposion 1958, 301) In einer zweiten Arbeitsrichtung gelang eine stürmische Erweiterung der Erkenntnisse über den Katecholamin-Stoffwechsel[1]), über die im folgenden kurz berichtet werden soll.

Stoffwechsel der Katecholamine

Vorstufen der Katecholaminsynthese sind, wie durch Isotopenstudien bewiesen werden konnte, die Aminosäuren Phenylalanin, p-Tyrosin und 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) (134, 61, 304, 305, 248). Durch Einwirkung des Enzyms DOPA-Dekarboxylase (Holtz 156, 157) entsteht Dopamin (158, 61, 160, 122, 135, 182). Das Enzym ist wahrscheinlich mit der 5-Hydroxytryptophan-Dekarboxylase identisch (161, 164, 324, 327). Struktur-ähnliche substituierte Aminosäuren und einzelne Phenolsäuren können eine kompetitive Hemmung der Dekarboxylierung bewirken (48, 60, 138, 154, 217, 288). Durch Beta-Hydroxylierung in Anwesenheit von ATP, DPN, Pyridoxalphosphat und Glukose entsteht aus Dopamin das l-Noradrenalin (112, 113, 122, 135, 182, 202). Spezifische Zellen des Nebennierenmarks vermögen aus Noradrenalin mit Methionin als Methyldonator das Adrenalin zu bilden (34, 181, 211, 78). Andere mögliche Vorstufen der Katecholaminsynthese wie m-Tyrosin, Tyramin sowie Epinin sind zumindestens für die Verhältnisse in vivo nicht bedeutsam (33, 157, 182, 274, 289, 305, 325, 326).

Noradrenalin und Adrenalin werden getrennt in den cytoplasmatischen Granula histochemisch unterscheidbarer Zellen des Nebennierenmarks unter

[1]) Als Katecholamine werden, in Übereinstimmung mit der Literatur, Noradrenalin und Adrenalin, dagegen nicht Dopamin bezeichnet.

Mitwirkung von ATP gebunden (21, 27, 29, 44, 45, 149–151). Beim Phaeochromozytom scheint diese Beziehung zwischen ATP und Katecholaminen gestört zu sein. Daraus wird eine plötzliche Freisetzung der Amine bei den Blutdruckkrisen erklärt (275, 276). Reserpin entspeichert die Granula und verhindert eine erneute Aufnahme von Katecholaminen (86). Bindungsstätten von Noradrenalin mit einer hohen Umsatzrate des Amins sind ferner die sympathischen Nerven und alle sympathisch innervierten Organe, besonders die Gefäße, die Milz, der Herzmuskel und bestimmte Anteile des Stammhirns (7, 9, 50, 84, 86, 162, 183, 215, 287). Eine granuläre Speicherung von Tritiummarkiertem Noradrenalin läßt sich in sympathischen Nervenfasern autoradiographisch-elektronenmikroskopisch nachweisen (325). Der Gewebebindung wird neuerdings auch eine entscheidende Rolle für die Inaktivierung von Katecholaminen zugeschrieben (7, 9, 10, 15, 16, 143, 144, 328).

Schon früheren Untersuchern war die rasche Inaktivierung von Adrenalin und Nebennierenmark-Extrakten aufgefallen (17, 221, 303). Bei intravenöser Zufuhr von Noradrenalin oder Adrenalin können jedoch im Harn nur 1–10% der infundierten Amine in freier oder konjugierter Form wiedergewonnen werden (26, 68, 87, 222, 237, 322).

Die früher diskutierte Umwandlung von Adrenalin zu Adrenochrom (127, 155, 250) konnte durch neuere Untersuchungen ausgeschlossen werden (266–268, 302). Seit den Untersuchungen von Hare (139) wurde die oxydative Desaminierung als Hauptabbauweg von Noradrenalin und Adrenalin angesehen (28). Neuere Untersuchungen, vor allem die pharmakologischen Studien mit Monoaminoxydase-Hemmern, sprachen jedoch gegen eine entscheidende Bedeutung dieses Enzyms in Katecholamin-Abbau (26, 91, 171, 226, 301).

Die Entdeckung, daß in 3-Stellung hydroxylierte Benzolderivate in 3-Methoxy-Verbindungen übergeführt werden können (57, 207, 208, 213, 278, 330), wiesen in eine neue Richtung. Tatsächlich konnten Armstrong und Mitarb. (2–4) 1957 die 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure) als Abbauprodukt der Katecholamine wahrscheinlich machen. Befunde von Axelrod aus dem gleichen Jahre stimmten damit überein. Dieser Autor fand im Lebergewebe ein Enzym, welches Adrenalin und Noradrenalin in Gegenwart von S-Adenosylmethionin und Mg^{++}-Ionen an der in 3-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe des Benzolrings methyliert (5, 13).

Die Bedeutung dieser O-Methyltransferase als Schlüsselferment des Katecholamin-Abbaus kann heute als gesichert gelten. Untersuchungen mit radioaktiv-markierten Aminen im Tierexperiment und an Patienten mit Phaeochromozytom sowie die Anwendung von Ferment-Hemmern gestatteten Rückschlüsse auf die hohe Umsatzgeschwindigkeit der Amine und auf quantitative Beziehungen zwischen den Metaboliten (6, 7, 9, 11, 20, 52, 184, 185, 196, 197, 199, 200, 262). Etwa 30–40% der Radioaktivität wird bei gesunden Versuchspersonen als Vanillinmandelsäure ausgeschieden (123, 195, 247).

Eine Entstehung von 4-Methoxyaminen aus den Säuren sowie eine Umwandlung von Methoxytyramin in Metanephrin und umgekehrt konnte für den Amin-Abbau in vivo ausgeschlossen werden (8, 56, 116). Weitere Metaboliten des Katecholamin-Stoffwechsels sind die Dihydroxymandelsäure sowie die den Methoxyphenolsäuren entsprechende Alkohole (12, 114–115, 145, 185, 189, 198, 263). Beim Menschen sind sie von untergeordneter Bedeutung. Gleiches gilt für das N-Methylmetanephrin (1, 174, 242) sowie für die aus Vanillinmandelsäure entstehende Vanillinsäure (62, 246, 247, 284, 297). Eine Dehydroxylierung am Benzolring (269) ist für den Menschen ebenfalls bedeutungslos. Weitere Amine wie das

Oktopamin oder das Synephrin und ihre Abbauprodukte (72, 178, 190, 229) stammen wahrscheinlich nicht aus dem endogenen Aminstoffwechsel, sondern werden exogen mit der Nahrung zugeführt (51, 177).

Analog zum Abbaumechanismus der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin entsteht aus Dopamin das 3-Methoxytyramin, Dihydroxyphenylessigsäure, Homovanillinsäure und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylaethanol (115, 198, 330).

Die wichtigsten Abbauwege der Katecholamine sind in Abb. 1 zusammengefaßt.

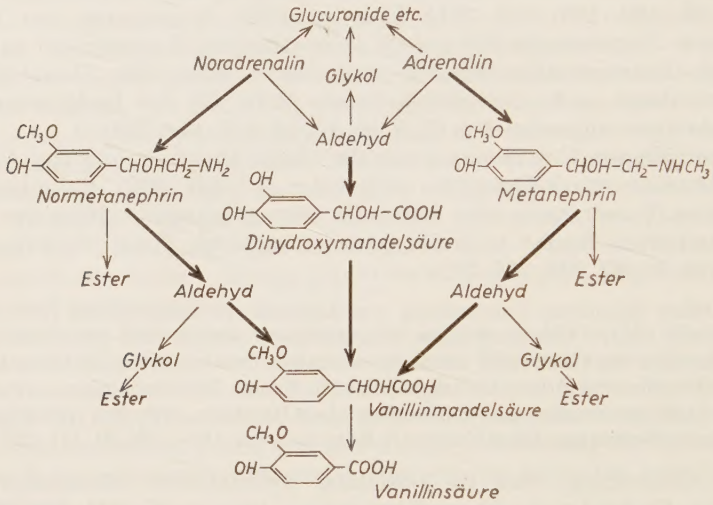

Abb. 1. Schema des Abbaus von Noradrenalin und Adrenalin. Die Hauptwege des Stoffwechsels sind durch dicke Pfeile gekennzeichnet.

Nachdem sich die Vanillinmandelsäure als das mengenmäßig wichtigste Abbauprodukt der Katecholamine erwiesen hatte, wurden zahlreiche Versuche unternommen, den von Armstrong angegebenen papierchromatographischen Nachweis zur vereinfachen. Ruthven (251) konnte 1962 über nicht weniger als 18 verschiedene Bestimmungsmethoden berichten, die neben der zweidimensionalen (Armstrong, 2, 3) bzw. der eindimensionalen (Jacobs, 175) Papierchromatographie entwickelt wurden. Neben der Hochspannungselektrophorese (v. Studnitz, 296) beruhen die meisten Verfahren auf der Isolierung der Phenolsäurenfraktion und der Umwandlung von Vanillinmandelsäure zu Vanillin (214, 228, 256–258, 299). Einige als Schnelltest angegebenen Techniken (107, 260, 334) müssen als unspezifisch und störanfällig angesehen werden. Die von Stahl (290, 291) entwickelte Dünnschichtchromatographie besitzt gegenüber anderen chromatographischen Techniken den Vorteil besserer Trennungen und kürzerer Laufzeiten. Während Waldi (313) für Adrenalin eine entsprechende Nachweismethode entwickelte, konnten wir Trennungen für die Metaboliten des Katecholamin- und Serotonin-Stoffwechsels ausarbeiten (272).

Für die vorliegende Arbeit ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Quantitative Untersuchungen der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im Harn mit der von Schmid und Henning (271 a) angegebenen Technik sollten

Aufschluß über die Tagesschwankungen des Katecholamin-Stoffwechsels bei gesunden Versuchspersonen geben. Es war zu prüfen, ob diätetische und andere Faktoren die Ausscheidung dieses Metaboliten beeinflussen können. Die Auswirkung körperlicher und emotioneller Belastungen war zu untersuchen.

2. An Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie sowie Kranken mit Phaeochromozytom war zu untersuchen, ob die Bestimmung der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im Harn bei Verdacht auf Phaeochromozytom differentialdiagnostische Bedeutung besitzt. Die Resultate der biochemischen Untersuchungen sollten mit dem klinischen Befund sowie mit den Resultaten pharmakologischer Suchproben und der Katecholamin-Ausscheidung im Harn verglichen werden.

Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an 120 gesunden Probanden sowie 300 Klinikpatienten im Alter von 18 bis 69 Jahren. Harnproben wurden über einen Zeitraum von 2 bis 24 Stunden gesammelt, mit konzentrierter HCl auf p_H 1 bis 2 angesäuert und bis zur Aufbereitung bei + 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Kontrollversuche ergaben, daß bis zu einer Aufbewahrungsdauer von 4 Wochen kein nennenswerter Verlust an Vanillinmandelsäure auftrat.

Die kolorimetrische Bestimmung der Vanillinmandelsäure erfolgte nach Schmid und Henning (jeweils im Doppelversuch). 10–20 ml Harn wurden 3mal mit dem doppelten Volumen Essigsäure-Äthylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Natrium sulfuricum siccum getrocknet und auf 1 ml eingeengt. Vom Extrakt wurden 15 × 10 μl auf vorbereitete Platten mit Kieselgel G nach Stahl bandförmig aufgetragen. Weitere Startpunkte der gleichen Platte wurden mit Standardlösung, Extrakt bzw. Extrakt mit Zusatz von Standardlösung beschickt. Die aufsteigende Chromatographie erfolgte bei Normalsättigung der Kammer mit dem Fließmittelgemisch Isopropanol-Essigsäureaethylester-Ammoniak-Wasser im Verhältnis 45:30:17:8, das sich in vergleichenden Untersuchungen am besten bewährt hatte. Die Entwicklungszeit der Chromatogramme betrug bei einer Laufstrecke von 16 bis 17 cm etwa 4 Stunden. Nach Trocknen der Platten wurden die Leitchromatogramme und das Mittelfeld oberhalb der Vanillinmandelsäure-haltigen Zone mit Dichlorchinon-chlorimid-Lösung (0,1%ig in Methanol) besprüht. An Hand der Leitchromatogramme und der gefärbten Zonen des Mittelstreifens wurde die ungefärbte Vanillinmandelsäure-haltige Zone lokalisiert, mit einem Spatel abgetragen und in Salzsäure-Glykokoll-Puffer-Lösung von p_H 1 eluiert. Die Farbentwicklung erfolgte durch Kopplung mit diazotiertem p-Nitranilin, die Ablesung bei 2 cm Schichtdicke im Elko III bei 510 mμ. Arzneimittelmetaboliten und einzelne, aus der Nahrung stammende Phenolsäuren machten in etwa 10% der Versuche eine Nachentwicklung der Chromatogramme mit dem sauren Fließmittelsystem Benzol-Eisessig 9:1 (Entwicklung 2mal bei Kammersättigung) erforderlich. Der Rf-Wert der Vanillinmandelsäure lag bei 0,3, wobei eine ausreichende Abgrenzung gegen andere saure Phenol- und Indol-Derivate gewährleistet war. Die Identifizierung der Vanillinmandelsäure mit dem Standard erfolgte in Kontrollversuchen durch Rechromatographie der aus Bandchromatogrammen eluierten Substanz in 3 verschiedenen Steigmitteln, durch gleiche Farbreaktion und gleiche Spektren der Diazo-Kuppelungsprodukte sowie durch den Zusatzversuch. Orientierende Versuche, die Vanillinmandelsäure über die Fluoreszenzreaktion nach Einwirkung von $FeCl_3$ und Na_2CO_3 zu bestimmen, ergaben auf Grund der instabilen Fluoreszenzreaktion (vgl. 277) keine befriedigenden Resultate.

Der methodische Fehler lag bei den Doppelversuchen im Durchschnitt bei $\pm$7%. Der Verlust bei der Aufbereitung lag nach 100 Zusatzversuchen zwischen 18 und 34%, im Mittel bei 28%. Sämtliche gemittelten, aus Doppelbestimmungen gewonnenen Einzelwerte

wurden um den durchschnittlichen Verlust korrigiert. Neben den quantitativen Bestimmungen führten wir bei 100 weiteren Personen semiquantitative Untersuchungen der Vanillinmandelsäure-Exkretion aus. Die vergleichende Auswertung semiquantitativer und quantitativer Bestimmungen ergab eine mittlere Abweichung von etwa ±15%. Der Fehler war bei Konzentrationen von weniger als 1–2 µg Vanillinmandelsäure/ml Harn am höchsten, während bei hohen Konzentrationen bessere Übereinstimmung bestand. Der Vergleich mit anderen Techniken (175, 228, 295, 299) ließ erkennen, daß methodische Streuung und Rückgewinnung bei diesen Methoden ähnlich liegen.

Ergebnisse

1. Die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure bei gesunden Versuchspersonen

Bei 50 Probanden (20 Gesunden sowie 30 nicht bettlägrigen Leichtkranken der Klinik ohne Hochdruck) betrug die mit semiquantitativer Technik bestimmte Tagesmenge an 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (MHMS) 2 bis 6 mg, im Mittel 3,5 mg/d. Bei weiteren 50 gesunden Personen erfolgte parallel zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung der MHMS-Ausscheidung eine Schätzung der Werte an Hand der Leitchromatogramme. Die Tagesmengen an Vanillinmandelsäure lagen bei dieser Gruppe zwischen 1,5 und 7 mg.

Quantitative Bestimmungen der MHMS nach dünnschichtchromatographischer Trennung erfolgten bei 28 Männern und 22 Frauen im Alter von 20–45 Jahren. Keine der Versuchspersonen – Ärzte, Ingenieure, Pflegepersonal der Klinik, Hausfrauen, Studenten und Studentinnen – leistete während der Untersuchung schwere körperliche Arbeit. Die Tagesausscheidung an MHMS betrug bei Männern im Mittel 3,8 ± 0,7 mg, bei Frauen 3,0 ± 0,7 mg. Die Differenz ist nicht gesichert. Der Mittelwert des gesamten Kollektivs betrug 3,46 ± 1,25 mg/d.

Bei Untersuchung der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung in den fraktioniert gesammelten Harnmengen (Abb. 2) fanden wir, daß Männer in den Vormittags- und frühen Nachmittagsstunden durchschnittlich 60% mehr MHMS ausscheiden als Frauen, doch konnte dieser Unterschied statistisch nicht gesichert werden. Zwischen 15 und 23 Uhr waren die MHMS-Mengen in beiden Gruppen etwa gleich. Zu den Werten der 1. Sammelportionen bestanden keine Unterschiede. In den Nachtstunden kam es dagegen zu einem Abfall der Exkretion an Vanillinmandelsäure, der bei Männern und Frauen statistisch gesichert war (Tab. 1). Bei der Berechnung wurden die Nachtharnproben von 4 Dienstärzten der Medizinischen Klinik und der Universitäts-Kinderklinik ausgeschieden, da diese Probanden während der Nacht wiederholt zu Dienstleistungen herangezogen wurden. Der Nachtharn unterschied sich in diesen Fällen hinsichtlich des Gehalts an Vanillinmandelsäure nicht von den Tageswerten.

Bei Untersuchungen über den Tag-Nacht-Rhythmus der MHMS-Ausscheidung gesunder Versuchspersonen fanden wir bei einzelnen Probanden in den Morgenstunden besonders hohe, bei anderen Probanden dagegen auffallend niedrige Werte. Aus dem Kollektiv von 50 Versuchspersonen wurden daher 16 männliche Probanden ausgewählt, welche sich im Hinblick auf das Alter (30–42 Jahre), berufliche Beanspruchung und Lebensgewohnheiten nicht wesentlich unterschieden. Alle Versuchspersonen wurden befragt, ob sie sich selbst als „Sympathikotoniker" oder als „Vagotoniker" einschätzten. Diese Be-

urteilung wurde außerdem vom Untersucher sowie einem 2. Kollegen vorgenommen. Aus Abb. 3 geht hervor, daß die einheitlich als „Sympathikotoniker" beurteilten Probanden (I) neben einer hohen Tagesausscheidung an MHMS in der 1. Sammelportion Mengen des Katecholaminmetaboliten zwischen 1,9 und 3,6 mg, im Mittel von 2,8 mg aufwiesen. In der Gruppe der „Vagotoniker" (III) wurden dagegen neben durchschnittlich niedrigeren 24-Stundenwerten in der ersten 8-Stunden-Harnportion lediglich 0,2–0,8 mg, im Mittel 0,5 mg

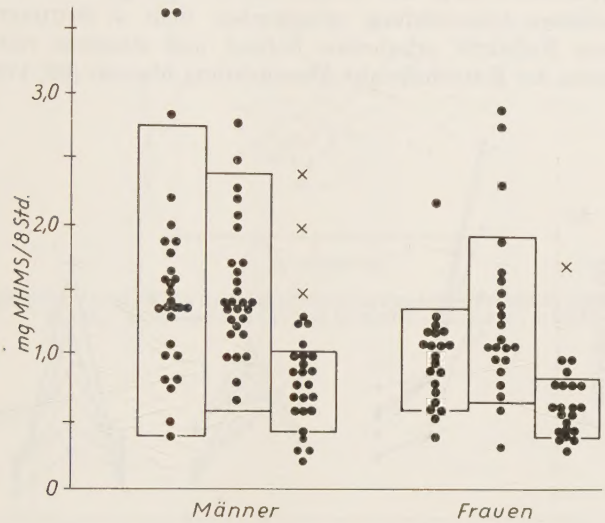

Abb. 2. 24-Std.-Ausscheidung der Vanillinmandelsäure von 50 gesunden Probanden. Die Harnproben wurden in 8-Std.-Portionen fraktioniert gesammelt. × = Werte bei Nachtarbeit.

MHMS ausgeschieden. Die Differenz war auf Grund der statistischen Auswertung wahrscheinlich ($P < 0{,}05$). Auch im Nachtharn waren die MHMS-Werte bei Probanden der Gruppe III niedriger als bei denen der Gruppe I (0,4 bzw. 0,9 mg), doch konnte hier der Unterschied bei dem kleinen Kollektiv nicht gesichert werden. Eine Zwischenstellung hinsichtlich des Tagesrhythmus der MHMS-Exkretion scheinen die Probanden der Gruppe II einzunehmen, die nicht eindeutig als „Sympathikotoniker" oder „Vagotoniker" klassifiziert

Tabelle 1.

Tag-Nacht-Rhythmus der Vanillinmandelsäure im Harn bei gesunden Versuchspersonen

	Zahl der Fälle	Vanillinmandelsäure, mg/8 Std. 7 bis 15 h	15 bis 23 h	23 bis 7 h
Männer	28	1,59 ± 1,18[1])	1,50 ± 0,94	0,72 ± 0,28
Frauen	22	0,99 ± 0,38	1,34 ± 0,66	0,62 ± 0,21

Statistischer Vergleich der Tages- und Nachtwerte:

Männer: Periode I gegen III $P < 0{,}001$; Periode II gegen III $P < 0{,}01$
Frauen: Periode I gegen III $P < 0{,}01$; Periode II gegen III $P < 0{,}001$.

[1]) Mittlere quadratische Streuung.

wurden. Auch bei der Mehrzahl der übrigen Kontrollpersonen nahm die MHMS-Ausscheidung eine Mittelstellung zwischen den Werten der Gruppe I und III ein.

Unsere mit semiquantitativer und quantitativer dünnschichtchromatographischer Technik bestimmten Normalwerte der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung stimmen mit den Resultaten anderer Autoren gut überein (214, 228, 238, 261, 295, 299, 323). Methodische Unterschiede sind wahrscheinlich für vereinzelt angegebene niedrigere bzw. höhere Normalbereiche verantwortlich (105, 175, 191, 256-257, 334). Die Befunde über die Tag-Nacht-Rhythmik der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung entsprechen dem v. Studnitz (295) an einem kleineren Kollektiv erhobenen Befund und stimmen mit dem Tag-Nacht-Rhythmus der Katecholamin-Ausscheidung überein (82, 179).

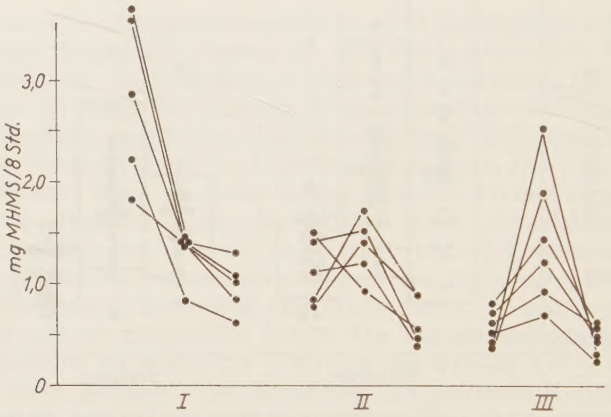

Abb. 3. Tag-Nacht-Rhythmus der Vanillinmandelsäure bei Probanden mit verschiedener vegetativer Reaktionslage.

Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der MHMS-Ausscheidung wurden nicht vorgenommen. Nach Kärki (179) bzw. Zeisel und Kuschke (342) liegen die Katecholamin-Tagesmengen bei Kindern unter denen der Erwachsenen, während zwischen dem 15. und 70. Lebensjahr etwa konstante Mittelwerte gefunden werden. Auch für die Vanillinmandelsäure scheint dies nach Ritzel und Hunzinger (238) bzw. v. Studnitz (295) und Zeisel (341) zuzutreffen.

Einflüsse der Ernährungsweise auf die Harnausscheidung der Vanillinmandelsäure wurden an 10 Gesunden und 10 Klinikpatienten geprüft. Während sich das Ausscheidungsmuster anderer Phenolsäuren, vor allem bei Genuß von Bohnenkaffee und reichlicher Eiweiß-Zufuhr, veränderte, blieben die MHMS-Werte konstant (vgl. 2, 3, 279, 295). Da eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen durch Nikotin im Tierexperiment (39, 63, 64, 168, 259, 271, 338 u. a.) ebenso wie beim Menschen (102, 306, 320) bekannt ist, verglichen wir auch die MHMS-Exkretion bei Rauchern und Nichtrauchern. 26 Probanden unserer Kontrollgruppe (15 Männer, 11 Frauen) waren Nichtraucher, die restlichen 13 Männer und 11 Frauen Raucher mit einem Zigarettenkonsum von 4 bis 30 Stück/Tag. Die Mittelwerte der Vanillinmandelsäure in den drei 8-Std.-Sammelportionen und im 24-Std.-Harn waren bei Rauchern und Nichtrauchern nicht verschieden.

Eine Abhängigkeit der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung von der Diurese wurde von v. STUDNITZ (295) für gesunde Personen verneint. Bei Hochdruckpatienten soll jedoch nach DE SCHAEPDRYVER (264) ein Zusammenhang zwischen Katecholaminwerten und Harnvolumen bestehen. Wir prüften daher die

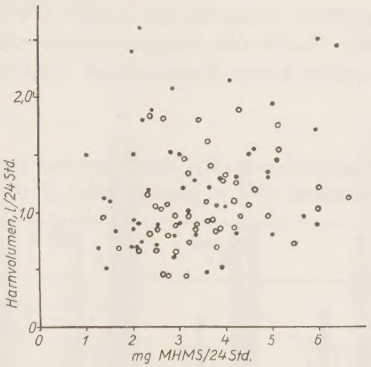

Abb. 4. Abhängigkeit der 24-Std.-Werte der Methoxy-hydroxymandelsäure (MHMS) von der Diurese (Liter/24 Std.) bei 50 Gesunden (●) und 50 Hochdruckkranken (○).

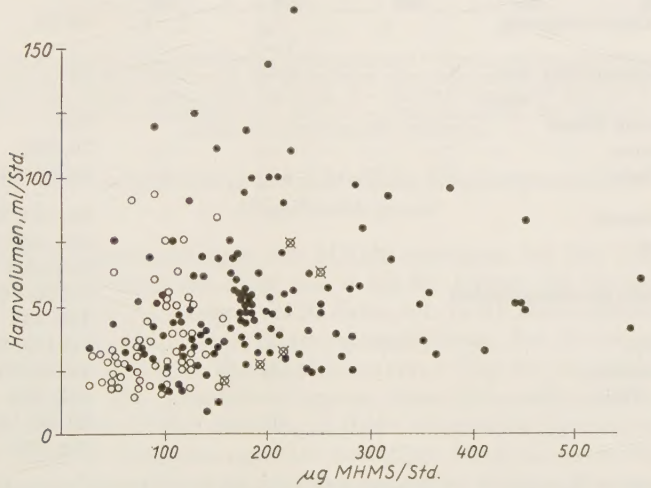

Abb. 5. Beziehungen zwischen Vanillinmandelsäure-Ausscheidung/Std. und Harnmenge/Std. von 184 Harnstichproben. ● = Harnproben vom Tage, ○ = Nachtharne, ⊗ = Nachtharne von Nachtarbeitern.

Abhängigkeit der Vanillinmandelsäure-Exkretion von der Tagesharnmenge bei unserem Vergleichskollektiv sowie bei 50 Hochdruckpatienten, die sich hinsichtlich ihrer MHMS-Werte von Gesunden nicht unterschieden. Die Harnmenge schwankte zwischen 380 und 2700 ml/24 Std. Beziehungen zwischen Diurese und MHMS bestanden auf Grund der Auswertung mit dem verteilungsfreien Korrelations-Test nach SPEARMAN nicht (vgl. Abb. 4). Die Unabhängigkeit beider Parameter rechtfertigt es, Werte der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung auf die Zeiteinheit zu beziehen.

Zur Prüfung der normalen Variationsbreite der Vanillinmandelsäure-Exkretion in Stichproben-Harnen wurden 122 Tagesharne (Sammelzeit 2 bis 8 Stunden) und 62 Nachtharne (Sammelzeit 8 bis 10 Stunden) untersucht. Die Konzentration der MHMS schwankte dabei zwischen 0,4 und 12,9 µg/ml. Auf Stundenwerte umgerechnet fanden sich während des Tages Schwankungen zwischen 25 und 555 µg/Std., während der Nacht von 25 bis 160 µg/Std., wenn Probanden mit gestörter Nachtruhe ausgeschieden wurden (Abb. 5). Auch bei diesem Kollektiv bestanden keine Beziehungen zwischen Vanillinmandelsäure und Harnvolumen.

Tabelle 2. Verhalten des Katecholamin (KA)-Stoffwechsels unter körperlicher und emotioneller Belastung. (Na = Noradrenalin, A = Adrenalin)

	Plasma-KA	Harn NA	Harn A	Autor
1. Arbeit	+	+	(+)/0	80, 126, 179
Sport		+	(+)	66, 67, 179
		(+)	+	
Orthostase, Gravitation	+	+	(+)	79, 118, 119, 146, 147, 172
Klimat. Reize		+	+	298
2. Fliegen, Fallschirmsprung		+	(+)	75, 76
		(+)	+	
Ballist. Weltraumflug, vor		(+)	+	76
nach		+	+	
Tierexp. emot. Stress	+			210
Film, Examen		(+)	+	76, 223
Psychol. Tests		(+)	+	94, 97, 98, 101, 201
3. Trauma, Schock, Blutverlust	+	+	+	96, 129, 133, 166, 203, 208, 316, 317, 318, 319
Verbrennung, Strahlenschäden		+	+	25, 32, 96, 121, 124, 125, 131
Narkose, Op.	+/−!	+	+	76, 137, 317
Akute RR-Senkg.	+	(+)/−	+	24, 30, 35, 176, 218,
Carot. Sin. Tefl.				333, 345
Insulin	+	0	+	83, 88, 111, 165, 206, 230

+ = deutliche Zunahme, (+) = geringe Steigerung, 0 = fehlende Veränderung, − = Abfall.

Über das Verhalten der Plasma- und Harn-Katecholamine bei Belastungen liegen umfangreiche Untersuchungen vor (vgl. Tab. 2). Das Verhalten der Vanillinmandelsäure wurde dagegen bisher kaum kontrolliert. Von Studnitz (295) fand bei 7 Kranken mit Verbrennungen erhöhte Werte (vgl. Robinson, 240). Goodall beobachtete an Luftwaffenangehörigen eine Zunahme des Katecholamin-Metaboliten bei experimenteller Zentrifugalbeschleunigung (119); Miyake (214) sah schließlich bei 2 Patientinnen einen Anstieg der MHMS unter der Geburt. An ausreichend großen Gruppen gesunder Probanden fanden

wir eine gesicherte Zunahme des Katecholamin-Metaboliten nach Blutverlust, unter körperlicher Anstrengung beim Sport sowie bei emotionellen Belastungen (Herzkatheterismus, Kraftfahren, Zahnbehandlung)[1]). In den einzelnen Gruppen wurde ein Anstieg um etwa 70% bis auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes verzeichnet (Abb. 6).

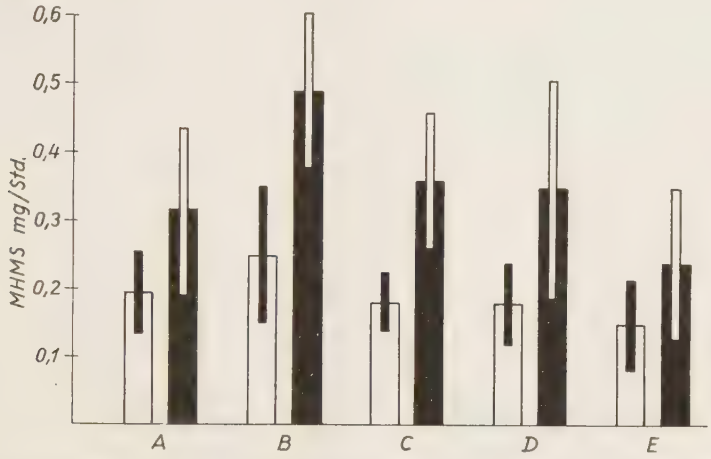

Abb. 6. Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn gesunder Versuchspersonen und Klinikpatienten unter Kontrollbedingungen (weiße Säulen) und bei körperlicher oder emotioneller Belastung (schwarze Säulen). Eingezeichnet ist die mittlere quadratische Streuung. A = Aderlaß von 500 ml Blut (31 Probanden), B = Sporttraining (12 VP), C = Kraftfahren (19 VP), D = Zahnbehandlung (38 Probanden), D = Herzkatheteruntersuchung (24 Patienten).

2. Die Harnausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure bei Hochdruckkranken

Quantitative Bestimmungen der MHMS erfolgten bei 100 Hypertonikern (46 Männer, 54 Frauen) im Alter von 3 bis 62 Jahren. 50 Probanden waren weniger als 40 Jahre, 11 weniger als 20 Jahre alt. In 81 Fällen diente die Untersuchung dem Ausschluß eines Phaeochromozytoms; bei 26 dieser Patienten wurde die Untersuchung in Zeitabständen von 1 Tag bis zu 6 Monaten bis zu 10mal wiederholt. Die Ausschlußdiagnose eines chromaffinen Tumors wurde 5mal durch Obduktion und 4mal durch den urologischen Operationsbefund bestätigt. In 5 Fällen wurde die operativ bestätigte Diagnose eines Phaeochromozytoms gestellt. Unter Berücksichtigung semiquantitativer Bestimmungen der MHMS an weiteren 150 Verdachtsfällen konnte die Diagnose somit in etwa 2% aller klinischen Vermutungsdiagnosen gesichert werden.

In Abb. 7 ist die 24-Std.-Ausscheidung der Vanillinmandelsäure von 50 Gesunden und 100 Hochdruckkranken gegenübergestellt. Bei Mehrfachbestimmungen wurden jeweils die höchsten MHMS-Tagesmengen verwertet. Die Zuteilung der Kranken zu den Gruppen mit essentiellem bzw. renalem Hochdruck stützte sich auf die Höhe des diastolischen Blutdrucks, den Harnbefund einschließlich Clearance-Untersuchungen und Beurteilung des Augenhintergrundes. Blieb die Diagnose offen, so wurden die Fälle einer Zwischen-

[1]) Die Ergebnisse wurden an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt.

gruppe zugeordnet. Zwischen Gesunden und 55 Fällen mit essentieller Hypertonie bestanden keine Unterschiede der 24-Std.-Ausscheidung an Vanillinmandelsäure (3,46 ± 1,25 bzw. 3,83 ± 2,04 mg MHMS/24 Std.). Der Mittelwert der diagnostisch nicht sicher einzuordnenden Fälle mit 2,30 ± 1,68 mg/24 Std. unterschied sich nicht statistisch gesichert, während die Verminderung auf 1,99 ± 1,75 mg/24 Std. bei 21 Kranken mit renalem Hochdruck wahrscheinlich bedeutsam war ($P < 0,05$). Möglicherweise gehören jedoch dieser Gruppe von Hochdruckpatienten zwei verschiedene Kollektive mit normaler bzw. herabgesetzter MHMS-Ausscheidung an (Abb. 7).

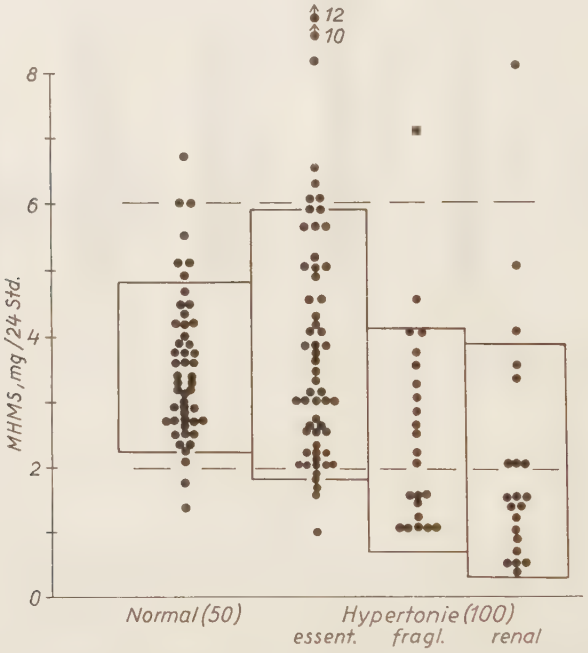

Abb. 7. 24-Std.-Werte der Vanillinmandelsäure bei gesunden Vergleichspersonen und Patienten mit essentieller oder renaler Hypertonie. Ausgezogen umrandet sind die Streubereiche der einzelnen Gruppen; die gestrichelten Linien begrenzen den „Normalbereich" von 2 bis 6 mg/Std.

Tagesmengen von mehr als 6 mg wurden nur bei einer gesunden Versuchsperson, dagegen bei 7 von 100 Hochdruckpatienten beobachtet. Bei zwei Fällen mit mehr als 10 mg MHMS/24 Std. war der sichere Ausschluß eines Phaeochromozytoms nicht möglich, obwohl spätere Kontrollen nur gering erhöhte bzw. normale Werte ergaben. Zweimal lag bei Tagesmengen von 7,2 bzw. 6,5 mg eine akute Linksdekompensation des Herzens mit Lungenödem vor; nach klinischer Besserung normalisierte sich die MHMS-Werte von weniger als 2 mg Vanillinmandelsäure fanden sich bei Gesunden nur zweimal, bei Hypertonikern dagegen 28mal. Eine mehrwöchige strenge Bettruhe könnte in 6 Fällen Ursache der verminderten Ausscheidung gewesen sein, da wir auch bei 4 Patienten mit Tetraplegie und 5 weiteren Patienten mit konsummierenden Krankheiten und wochenlanger Bettruhe MHMS-Werte zwischen 0,1 und

1,0 mg/24 Std. fanden. Störungen der Nierenfunktion waren für die verminderte Vanillenmandelsäure-Exkretion nicht verantwortlich zu machen (vgl. v. Studnitz, 195). Ein wesentlicher Einfluß der Hochdruckbehandlung war nach Verlaufsbeobachtungen auszuschließen.

Die Frage des Katecholaminstoffwechsels bei Hochdruckpatienten ist von zahlreichen Untersuchern bearbeitet worden. Holtz und Mitarb. (159) fanden bereits 1944/47 bei 16 von 23 Hochdruckkranken eine erhöhte Ausscheidung sympathikomimetischer Amine im Harn; diese Befunde wurden durch chemische Bestimmungen der Katecholamine bestätigt (23, 24, 81, 120, 132, 187, 192, 230, 264, u. a.) Statistisch gesicherte Rückschlüsse lassen die großen Kollektive von v. Euler (500 Fälle; 81), De Schaepdryver (807 Kranke; 264) Goodall (500 Patienten; 120) sowie Kuschke (156 Hypertoniker; 192) zu. Nach diesen Autoren ist bei 16 bis 20% aller Hochdruckkranken mit einer vermehrten Ausscheidung von Katecholaminen im Harn zu rechnen. Untersuchungen über das Verhalten der Plasmakatecholamine ergaben uneinheitliche Resultate (111, 340, weitere Literatur s. 192). Da die Vanillinmandelsäure den Umsatz der Katecholamine wiedergibt, kommt Untersuchungen über das Verhalten dieses Metaboliten bei Hypertonikern besondere Bedeutung zu. In Übereinstimmung mit dem Verhalten der Harnkatecholamine fand v. Studnitz (295) etwa bei 20% von 105 Hypertonie-Patienten eine vermehrte Ausscheidung; der Mittelwert der Vanillinmandelsäure war hier signifikant höher als bei Gesunden. Andere Autoren berichteten im Gegensatz dazu bei insgesamt 306 Fällen über eine normale Ausscheidung der Vanillinmandelsäure beim Hypertoniker (55, 105, 228, 261, 299, 238). Auch unsere Befunde an 100 Hochdruckpatienten sprechen dafür, daß einer Steigerung des Katecholaminstoffwechsels wahrscheinlich nur in Einzelfällen eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung und Erhaltung erhöhter Blutdruckwerte bei der essentiellen und renalen Hypertonie zukommt.

3. Die Harnausscheidung der Vanillinmandelsäure bei Kranken mit operativ gesichertem Phaeochromozytom

Das 1885 von Fraenkel (99) beschriebene Phaeochromozytom wurde erstmals 1929 in dem von Pincoffs (225) beschriebenen Fall klinisch diagnostiziert und durch Operation geheilt. Wegen der vieldeutigen klinischen Symptome blieben solche Erfolge jedoch vereinzelt, da nicht einmal die Blutdruckerhöhung obligat ist (292, 293). Pharmakologische Suchmethoden (104, 110, 249, 253), vor allem aber der chemische Nachweis erhöhter Katecholamin-Werte im Harn (Engel und v. Euler, 50) ließen seit 1945 die Diagnose mit zunehmender Häufigkeit stellen (31, 53, 90, 111, 142, 192, 230, 241, 242, 261, 264, 276, 293 u. a.). Die Beobachtung von Armstrong über eine vermehrte Ausscheidung der Vanillinmandelsäure wurde inzwischen an Einzelfällen und größeren Untersuchungsreihen bestätigt (31, 53, 105–107, 175, 238, 256, 261, 295, 299, 343).

Für unsere Untersuchungen standen Harnproben von 11 Patienten mit Phaeochromozytom (10mal durch Operation und 1mal durch Obduktion gesichert) zur Verfügung. Weiteres Untersuchungsmaterial stammte von einem Patienten mit operativ gesichertem malignem, hormonell aktivem Glomustumor und einem Kind mit Neuroblastom. Bei je einem Fall war die Diagnose

eines Phaeochromozytoms bzw. eines Neuroblastoms auf Grund der chemischen Untersuchungsbefunde wahrscheinlich, morphologisch jedoch noch nicht bestätigt. Sie sind daher in Tab. 3 nicht aufgeführt[1]).

Tabelle 3. Harnausscheidung an Vanillinmandelsäure und Katecholaminen (in Noradrenalin-Äquivalenten) beim Phaeochromozytom

Fall	MHMS, mg/d			Kat. Amine	Quotient
	semiq.	quant, I	quant, II[1])	µg/d[2])	MHMS/KA
1	40	43,3		975	44,3
2	25	27,0		625	43,2
2a	10	11,2		300	37,3
3	10	11,2	8,4	79	142
	HVS 20		HVS 20,5		
4	20	21,5		550	39,2
5	10	11,9		90	132
6	20	18,8		157	120
7	10	8,2		613	13,4
8a	15	18,9	20,0		
b	12	17,7	16,9		
9	40	48,5	46,0		
10	80	71,2	88,0		
11	10	11,9	12,0		
12a	10	12,4	14,9		
b	10	—	10,3		
c	10	—	11,3		
13	15	14,2	17,3		
	HVS 20–30		HVS 45,0		

[1]) Befunde von Dr. Sandler, London mit der Pisanoschen Methode (228).
[2]) Befunde von Doz. Dr. H. J. Kuschke, Med. Klinik, Würzburg.

Zwischen den semiquantitativen und quantitativen Bestimmungen der Vanillinmandelsäure bestanden keine wesentlichen Abweichungen. Die Übereinstimmung mit den mit der Pisanoschen Technik (228) erhobenen Befunden der Fälle 8 bis 13 war gleichfalls gut. Vergleicht man die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Tagesharn von Phaechromozytom-Kranken mit den Werten von Gesunden und Hypertonikern, so ergibt sich aus Tab. 3, daß in den Fällen 2a, 3, 5, 7, 11 und 12 keine wesentliche Erhöhung gegenüber den höchsten Einzelwerten in den beiden anderen Gruppen bestand. Die Konstanz leicht erhöhter Werte in den Fällen 2a, 3 und 12 stellte jedoch einen wichtigen diagnostischen Hinweis dar, da leicht erhöhte 24-Std.-Mengen des Katecholamin-Metaboliten bei Gesunden und Hypertonikern mit Hochdruck anderer Genese einen inkonstanten Befund darstellten. 24-Std.-Mengen von mehr als 15 mg, wie wir sie in den Fällen 1, 2, 4, 6, 8, 9 und 10 fanden, machen die Diagnose eines chromaffinen Tumors bei einmaliger Untersuchung wahrscheinlich (Abb. 8). Die Bestimmung der Harnkatecholamine hatte gegenüber der Untersuchung der Vanillinmandelsäure im Fall 7 den höheren diagnosti-

[1]) Die Harnproben der Fälle 5 bis 7 (Tab. 3) sowie die Ergebnisse der Katecholamin-Bestimmungen wurden uns von Herrn Doz. Dr. H. J. Kuschke, Med. Univ. Klinik Würzburg, Harnproben der Fälle 8 bis 13 von Dr. Sandler, London überlassen.

schen Wert, während umgekehrt im Fall 3 die Vanillinmandelsäure relativ stärker als die Katecholamine erhöht war. Im Falle 5 hätte die Diagnose bei einmaliger Untersuchung durch keine der verwendeten Techniken gesichert werden können. Hier war der Befund einer erhöhten Adrenalinausscheidung beweisend. Im Fall 3 und 13, sowie bei einem weiteren Kranken mit wahrscheinlichem Neuroblastom ergab die Dünnschichtchromatographie mit dem Nachweis einer erhöhten Ausscheidung der Homovanillinsäure sowie anderer Metaboliten

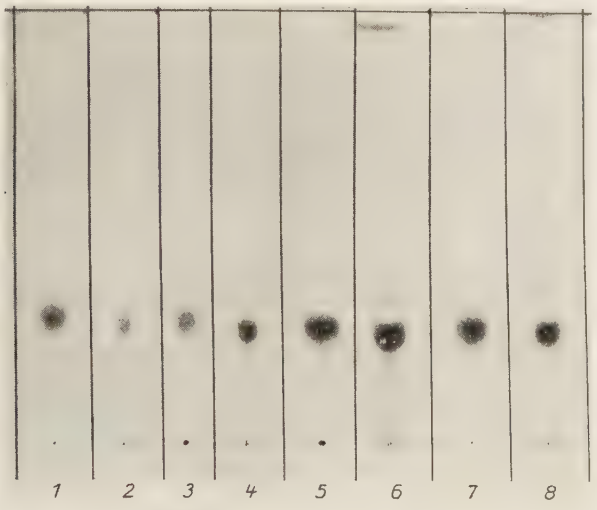

Abb. 8. Dünnschichtchromatogramm eines Harnextraktes des Phaeochromozytom-Kranken 10 der Tab. 3. 1 = 1,0 µg Standard, 2 = 0,5 µl Extrakt (entsprechend 5 µl Harn), 3 = 0,5 µg Standard, 4 = 2,5 µl Extrakt, 5 = 2,0 µg Standard, 6 = 10 µl Extrakt, 7 = 1,5 µg Standard, 8 = 5 µl Extrakt.

von Dopamin die Verdachtsdiagnose maligner Sympathikustumoren bei der ersten Untersuchung. Der in den Fällen 1, 2, 2a, 3 und 6 beobachteten Zunahme der p-Hydroxyphenylessigsäure als Abbauprodukt von p-Tyramin dürfte ohne exakte metabolische Kontrollen keine wesentliche diagnostische Bedeutung zukommen. Die Konzentration der Vanillinmandelsäure schwankte im Harn von Phaeochromozytom-Kranken zwischen 7 und 50 µg/ml. Die Überschneidung mit dem Normalbereich, vor allem bei hochgestellten Harnen, spricht gegen die Verwendung unkontrolliert gesammelter Stichprobenharne in der Phaeochromozytomdiagnostik. Die von v. Studnitz (295) mitgeteilte Erfahrung, daß Nachtharne sich für die Untersuchung besonders eignen, konnten wir an 3 unserer eigenen Patienten bestätigen. Während die 24-Std.-Mengen des Katecholamin-Metaboliten hier bei wiederholter Untersuchung zwischen 10 und 18 mg schwankten, betrug die Nachtausscheidung stets mehr als 400 µg/Std. und lag damit deutlich außerhalb des Normbereichs.

Unter Behandlung mit Alpha-Methyldopa kam es in den Fällen 1, 2a und 3 zwar zu einer Senkung des Blutdrucks, dagegen nicht zu einem Abfall der Vanillinmandelsäure im Harn (Abb. 9, vgl. 265). Im Falle 1 normalisierten sich die Blutdruckwerte nach Entfernung des hinter dem Duodenum descendens neben der V. cava inferior gelegenen Tumors innerhalb weniger Tage; post-

operativ lagen die 24-Std.-Mengen des Katecholamin-Metaboliten bei mehrfacher Nachuntersuchung bis zu 4 Monaten stets im Normbereich. Bei der zweiten Patientin wurde ein cystisch veränderter chromaffiner Tumor der rechten Nebenniere und eine zweite kleinere, jedoch hormonal aktivere Geschwulst aus dem rechten Nierenhilus entfernt. Nach dem Eingriff fiel die Harnausscheidung der Vanillinmandelsäure zunächst auf normale Werte ab,

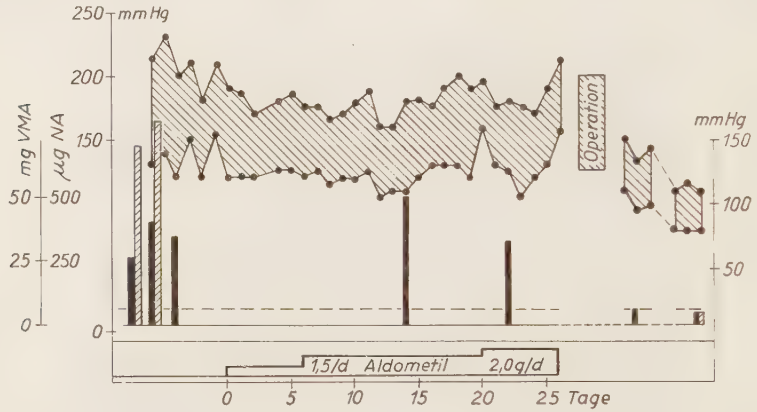

Abb. 9. Verhalten des Blutdrucks und Ausscheidung der Vanillinmandelsäure (schwarze Säulen) bzw. der Gesamtkatecholamine als Noradrenalin-Äquivalente (schraffierte Säulen) beim Phaeochromozytom-Fall 1 unter Behandlung mit Alphamethyl-dopa bzw. nach operativer Entfernung des Tumors.

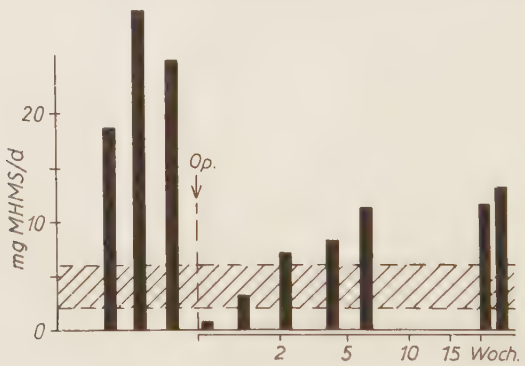

Abb. 10. Verlaufsbeobachtung der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im Harn beim Phaeochromozytom-Fall 2.

stieg jedoch innerhalb von 4 Wochen über den Normbereich an und blieb auch bei späteren Kontrollen mit 24-Std.-Werten von 10 bis 16 mg erhöht (Abb. 10). Da gleichzeitig auch Blutdruckwerte von 140 bis 170 mm Hg systolisch und 90 bis 120 mm Hg diastolisch gemessen wurden, mußte eine dritte, Katecholamine produzierende Geschwulst angenommen werden. Im Falle 3 handelte es sich um eine Hormon-bildende Geschwulst des Glomus jugulare-tympanicum (vgl. 19, 108), bei dem postoperativ konstant neben der erhöhten Vanillinmandelsäure-Ausscheidung zwischen 8 und 12 mg/24 Std. eine Vermehrung der Homovanillinsäure und der Vanillinsäure im Harn nachgewiesen werden konnte. Das Spek-

trum der Aminmetaboliten entsprach hier den von Phaeochromoblastomen (1, 297) und Neuroblastomen (22, 128, 295, 308, 309, 331, 332) mitgeteilten Befunden.

Unsere Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung der Vanillinmandelsäure-Bestimmung im Harn bei Verdacht auf Phaeochromozytom entsprechen den Resultaten früherer Autoren. Fälle mit Erhöhung des Katecholamin-Metaboliten bei normalen Aminwerten wurden beschrieben (105, 106, 175, 191, 204). Die Beobachtung des zweiten Falles unterstreicht die Bedeutung postoperativer Kontrollen zum Ausschluß von Rezidiven (vgl. 2, 191, 258, 295, 105–107).

Die Ergebnisse pharmakologischer Suchproben, d. h. des lytischen Tests mit 5 bis 10 mg Phentolamin (Regitin) i.v. bzw. der Provokationsprobe mit 0,025 bis 0,05 mg Histamin-dihydrochlorid i.v. (Übersicht s. Wollheim und Moeller, 336) wurden mit den biochemischen Befunden verglichen. In 49 Fällen mit essentieller oder renaler Hypertonie, bei denen die Verdachtsdiagnose eines Phaeochromozytoms gestellt wurde, waren die Vanillinmandelsäurewerte im Normbereich. Der Regitin-Test fiel in 23 von 42 Fällen falsch positiv aus, wobei der Blutdruckabfall systolisch stets mehr als 35 mm Hg, in 5 Fällen sogar mehr als 100 mm Hg betrug. Nach Injektion von Histamin wurde in 3 von 15 Fällen mit wiederholt kontrollierter normaler Vanillinmandelsäureausscheidung ein systolischer Blutdruckanstieg von mehr als 30 mm Hg beobachtet. Eine Zunahme des Katecholamin-Metaboliten im Harn wurde in diesen Fällen mit „falsch-positivem" Histamin-Test bei Untersuchung des in 8-Std.-Perioden fraktioniert gesammelten Harns nicht gefunden. Bei 4 von 5 Fällen mit negativem Histamin-Test waren die Vanillinmandelsäure-Werte in den beiden ersten der Histamin-Injektion folgenden Sammelperioden gleich und entsprachen denen des Kontrolltages (vgl. 188); beim fünften Patienten lagen sie in der ersten Sammelperiode nach Histamin doppelt so hoch wie bei der Kontrolle. Untersuchungen über das Verhalten der Plasma- und Harn-Katecholamine (46, 111, 243, 338) lassen in Übereinstimmung mit unseren Befunden über das Verhalten der Vanillinmandelsäure von gleichzeitigen biochemischen Kontrollen der Histamin-Provokation ebenfalls keine verbesserten Resultate erwarten.

Der Prozentsatz irreführender Ergebnisse des Regitin- und Histamintests wird mit 0 bis 20% unterschiedlich angegeben (69, 104, 142, 169, 219, 254); Straus und Wurm (293) berichten sogar von bis zu 60% falsch-negativen oder falsch-positiven Resultaten. Auch in unserem zweiten Fall von Phaeochromozytom war der Histamintest bei wiederholter Probe falsch negativ.

Auf Grund unserer Untersuchungen halten wir daher folgendes diagnostisches Vorgehen bei Phaeochromozytom-Verdacht für angezeigt:

1. Nach eingehender Erhebung der Anamnese und Untersuchung wird die Vanillinmandelsäure im 24-Std.- oder Nachtharn wiederholt kontrolliert. Bei 24-Std.-Mengen von weniger als 4 mg oder einer Ausscheidung von weniger als 200 µg/Std. im Nachtharn genügt die semiquantitative Bestimmung. 80% aller Verdachtsfälle lassen sich auf diese Weise ausscheiden.
2. Werden anfallsweise auftretende, für ein Phaeochromozytom verdächtige Beschwerden angegeben, so werden der Kältetest und die Histamin-Provokation ausgeführt. Bei positivem Resultat erfolgen Bestimmungen der

Vanillinmandelsäure und der Katecholamine im fraktioniert gesammelten Harn.

3. Hochnormale und leicht erhöhte Vanillinmandelsäurewerte bedürfen wiederholter Kontrolle. Zusätzlich müssen die Harnkatecholamine bestimmt werden. Sprechen die biochemischen Befunde für einen chromaffinen Tumor, so wird versucht, eine Lokalisation durch praesakrale retroperitoneale Luftinsufflation zu erreichen.

Auf die Regitinptobe kann verzichtet werden (vgl. CROUT 53). Im Gegensatz zu SACK (254, 255) stellen wir biochemische Untersuchungen an den Anfang spezieller diagnostischer Maßnahmen.

Diskussion

Das sympathiko-adrenale System steht im Dienst der Homöostase von Kreislauf und Stoffwechsel. Dem Noradrenalin, teilweise auch dem Adrenalin, kommt dabei die Funktion eines Überträgerstoffes von Sympathikusreizen im zweiten Neuron zu, während das aus dem Nebennierenmark sezernierte Adrenalin vorwiegend in Stoffwechselprozesse eingreift. Die innerhalb weniger Jahre gewonnenen Erkenntnisse über den Metabolismus dieser Hormone gaben Anlaß, die zahllosen Befunde über das Verhalten der Katecholamin-Ausscheidung im Harn durch Untersuchungen über ihre Metaboliten zu erweitern. Da die Amine nur zu einem geringen Prozentsatz unverändert aus dem Organismus eliminiert werden, muß eine Mehrausscheidung von Noradrenalin und/oder Adrenalin nicht unbedingt Folge eines erhöhten Katecholamin-Stoffwechsels sein; geringe Verschiebungen der Abbaurate könnten zu einer vermehrten Elimination unveränderter Hormone im Harn führen und so einen erhöhten Katecholamin-Umsatz vortäuschen.

Auf die quantitativen Beziehungen zwischen Noradrenalin und Adrenalin einerseits und der Vanillinmandelsäure bzw. anderer Metaboliten andererseits muß daher eingegangen werden. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure etwa 100mal höher als die von Noradrenalin und Adrenalin zusammen (53, 261, 295); unsere Befunde stehen damit in Einklang. Für die o-methylierten Amine Normetanephrin und Metanephrin fehlen bisher größere Untersuchungsreihen; als Normalwerte werden Mengen von 0,2 bis 1,0 mg/24 Std. angegeben (136, 261, 283, 339). Daraus geht hervor, daß die Vanillinmandelsäure mit durchschnittlichen Normalwerten von 3 bis 4 mg/24 Std. als Hauptabbauprodukt der Katecholamine beim Menschen anzusehen ist. Bei Stoffwechseluntersuchungen mit i. v. Injektion markierter Hormone traten allerdings die Intermediärprodukte quantitativ stärker hervor (13, 195, 247). Dieser Befund läßt sich damit erklären, daß unter solchen Versuchsbedingungen größere Hormonmengen in die Blutbahn gebracht werden und daß der physiologische Abbau am Ort der Katecholamin-Bildung (7, 9) umgangen wird. Die oxydative Desaminierung erfolgt dann unvollständig, so daß Metanephrin und Normetanephrin verglichen mit der Vanillinmandelsäure in größeren Mengen ausgeschieden werden. Ähnliche Verhältnisse bestehen beim Phaeochromozytom. Auch hier erfolgt der Abbau der Amine häufig unvollständig, so daß sich das Verhältnis Katecholamine : Metanephrine : Vanillinmandelsäure im Harn zugunsten der Aminfraktionen verschieben kann (Tab. 3; vgl. 53, 106, 175, 261, 295). Unter physiologischen Bedingungen kann man jedoch er-

warten, daß die Vanillinmandelsäure-Elimination der der Amine parallel geht und ihren Umsatz wiedergibt. Für diese Vermutung sprechen unsere Befunde. So geht die verminderte Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin während der Nachtstunden (82, 179) dem Abfall der Vanillinmandelsäure parallel. Auch das Verhalten dieses Metaboliten bei körperlichen und emotionellen Belastungen, welches in unseren Untersuchungen erstmals an ausreichend großen Stichproben mit statistischer Sicherung der Befunde geprüft wurde, entspricht dem der Katecholamine in Untersuchungen anderer Autoren.

Besondere Bedeutung kommt dabei der Beobachtung zu, daß sowohl körperliche Anstrengung, z. B. sportliche Betätigung als auch psychische Belastungen, etwa beim Autofahren oder bei anderen mit gespannter Erwartung verbundenen Situationen, den Umsatz der Katecholamine in gleichem Maße erhöhen kann. Hinweise auf Beziehungen zwischen Vanillinmandelsäure und vegetativer Ausgangslage lassen sich aus den vorgelegten Befunden ebenfalls ableiten. Schwankungen im Tagesrhythmus beim Gesamtkollektiv und bei Einzelpersonen lassen Verschiebungen zu überwiegend sympathikotoner bzw. vagotoner Reaktionslage vermuten. Die von Waddell (312) gefundenen besonders niedrigen Noradrenalinwerte während der Nachtstunden bei Kranken mit Ulcus duodeni sprechen in gleichem Sinne. Ob Beziehungen zu der von Henning und Norpoth (141) gefundenen nächtlichen Supersekretion sauren Magensaftes bestehen, muß geprüft werden.

Auch bei klinischen Fragestellungen sind Untersuchungen des Katecholamin-Umsatzes von Interesse. Eine Zunahme der sympathikoadrenalen Aktivität ist nach Untersuchungen mit Bestimmung der Katecholamine bei Infektionskrankheiten (59, 92), im Insulinschock (83), bei Asphyxie und respiratorischer Insuffizienz (40, 167, 186, 216) sowie bei schweren Erkrankungen anderer Genese (2, 92) nachgewiesen. Beim Herzinfarkt und bei dekompensierter Herzinsuffizienz sind Plasma- und Harnkatecholamine erhöht (18, 47, 95, 103, 192, 224, 236). Einzelbeobachtungen an eigenen Patienten ergaben bei 7 von 10 Kranken mit frischem Herzinfarkt und einer Patientin mit Infarkt der Mesenterialarterie leicht bis mäßig erhöhte Vanillinmandelsäure-Mengen. Während die Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems beim Gesunden unter körperlicher und psychischer Belastung als Anpassung im Sinne von Cannon anzusehen ist, stellt sich bei diesen Erkrankungen jedoch die Frage, ob ein erhöhter Katecholamin-Stoffwechsel zweckmäßig oder schädlich ist.

Dieses Problem wurde am Beispiel des Schocks gründlich untersucht. Tierexperimentelle Befunde (49, 71, 124, 129, 170) scheinen für eine Erschöpfung der Amin-Reserven im schweren Schock zu sprechen. Von der Klinik her könnte die Hypothese durch die von Goodall (121, 125) nachgewiesene Katecholamin-Verarmung bei ausgedehnten Verbrennungen gestützt werden. Nach Goodall wird jedoch eine verminderte Hormonbildung nur für das Endstadium des Schocks zu diskutieren sein. Lillehei (203) und andere nehmen dagegen an, daß die maximal gesteigerte sympathiko-adrenale Aktivität im Anfangsstadium die Durchblutung lebenswichtiger Organe, vor allem der Leber und der Nieren überkritisch drosselt und die Leistungsreserven des Herzens zu stark beansprucht. Für diese Vermutung spricht, daß eine Vorbehandlung mit Sympathikolytika die Überlebensrate der Schocktiere steigert.

Für die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen beim Herzinfarkt und bei der Herzinsuffizienz gelten ähnliche Überlegungen. Dabei können mehrere Faktoren beteiligt sein. Wie eingangs erwähnt, werden Katecholamine

rasch aus dem Blut in den Herzmuskel aufgenommen und dort metabolisiert (15, 16, 232, 233). Beide Hormone wirken auf die Koronargefäßweite, auf Frequenz, Kontraktilität und Sauerstoffverbrauch (109, 117, 130, 162, 337 u.a.). Bei vorgeschädigtem Herzen mit verminderten Leistungsreserven und bei Koronarsklerose können Katecholamine zur Verschlechterung des Wirkungsgrades und zur Ischämie des Myokards führen. Auf diese „kardiotoxischen" Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin hat insbesondere Raab (231–233) hingewiesen. Untersuchungen von Friedman (100) sprechen ebenfalls für Beziehungen zwischen emotionellem Stress, erhöhten Harnkatecholaminen und Auftreten von Koronarerkrankungen.

Wechselbeziehungen zwischen Katecholaminstoffwechsel und Entstehung bzw. Erhaltung erhöhter Blutdruckwerte ohne Vorliegen eines Phaeochromozytoms werden seit dem Nachweis erhöhter Urosympathin-Mengen beim Hypertoniker (Holtz 159) diskutiert. Eine Noradrenalin-Vermehrung bei 15 bis 20% der Kranken mit essentieller Hypertonie wird als Ausdruck erhöhter Sympathikus-Aktivität gedeutet, die zentral bedingt oder auf verminderte Ansprechbarkeit der Pressorezeptoren zurückzuführen sein kann. Gegen eine entscheidende Bedeutung der Katecholamine in der Pathogenese des Hochdrucks spricht allerdings, daß eine Erhöhung der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung nur ausnahmsweise beim Hypertoniker gefunden wird. Dem Nachweis verminderter Werte des Metaboliten bei Kranken mit renaler Hypertonie entsprechen Befunde über reduzierte Katecholamin-Mengen bei einzelnen Gruppen von Hochdruckkranken (25, 146, 193, 300, 340). Die von Raab (235) diskutierte Abbaustörung der Plasma-Katecholamine bei renaler Insuffizienz wird neuerdings bestritten (344). Sicher läßt sich die Pathogenese des Hochdrucks nicht allein auf den sympathischen Vasokonstriktorentonus zurückführen. Zu diskutieren sind andere Faktoren, z. B. Mineralo- und Glukokortikoide, Elektrolyte, Hypertensine und möglicherweise auch das in der Gefäßwand enthaltene, von der Innervation unabhängige Noradrenalin (84, 93, 234), wenn auch bisher kein einzelner Faktor als entscheidend bezeichnet werden kann.

Im Gegensatz zur Hypertonie ist die Meinung über die Rolle der Katecholamine bei hypotonen Kreislaufregulationsstörungen einheitlich. Patienten mit orthostatischer Hypotonie oder mit hoher Querschnittslähmung reagieren im Kipptischversuch nicht mit einem Anstieg der Plasma- und Harn-Katecholamine sowie der Vanillinmandelsäure (76, 147, 172, 239, 300, 345). Auch die von uns untersuchten bettlägerigen Patienten schieden erheblich reduzierte 24-Std.-Mengen an Vanillinmandelsäure aus. Die hypotone Kreislaufstörung beim Aufstehen nach langem Krankenlager kann daher ebenfalls mit einer ungenügenden Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems erklärt werden.

Besondere klinische Bedeutung besitzt schließlich die Bestimmung der Vanillinmandelsäure bei Phaeochromozytom-Verdacht. Falsch-positive Ergebnisse lassen sich im Gegensatz zu den pharmakologischen Suchmethoden vermeiden. Bewertet man Tagesmengen von mehr als 15 mg Vanillinmandelsäure als beweisend, so konnte die Diagnose in 7 von 13 Fällen bei einmaliger Untersuchung gesichert werden. Störungen der Untersuchungsbefunde durch Methyldopa oder andere Medikamente sind auszuschließen. Die Bestimmung der Vanillinmandelsäure kann daher auch falsch-positive Befunde der Harnkatecholamine bei Hochdruckkranken klären, die mit solchen Medikamenten

behandelt werden. 24-Std.-Mengen der Vanillinmandelsäure zwischen 5 und 15 mg bedürfen nach unseren Erfahrungen wiederholter Kontrollen und der gleichzeitigen Bestimmung der Harnkatecholamine. Maligne Sympathikustumoren lassen sich mit der beschriebenen chromatographischen Technik dann leicht erfassen, wenn man auf die Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylessigsäure sowie die Vanillinsäure achtet. Hier scheint die Erfassung der Metaboliten der Katecholamin-Bestimmung überlegen zu sein. Achtet man gleichzeitig bei der Auswertung der Chromatogramme auf die der Oxyindolessigsäure entsprechenden Flecke, so läßt sich mit der gleichen Technik der Nachweis des metastasierenden Karzinoids führen (270, 272). Die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure war bei Karzinoid-Fällen mit erhöhten 5-Hydroxyindolessigsäure-Werten stets normal und betrug 2,3 bis 4,5 mg/24 Std.

Zusammenfassung

1. Noradrenalin und Adrenalin werden im Organismus durch O-Methylierung und oxydative Desaminierung zur 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure) abgebaut. Von diesem Metaboliten wird im 24-Std.-Harn etwa die 100fache Menge der Katecholamine ausgeschieden.

2. Semiquantitative und quantitative Techniken zur Bestimmung der Vanillinmandelsäure werden angegeben, die auf dünnschichtchromatographischer Trennung des Katecholamin-Metaboliten von anderen Stoffwechselprodukten in Essigsäureäthylester-Extrakten des Harns beruhen. Zwischen Harnmenge und Vanillinmandelsäure-Exkretion bestehen keine Beziehungen. Männer und Frauen, sowie Raucher und Nichtraucher weisen gleiche Tagesmengen der Vanillinmandelsäure auf. Emotionelle und körperliche Belastungen führen beim Gesunden zu einer Steigerung des Katecholamin-Umsatzes und einer erhöhten Harnausscheidung der Vanillinmandelsäure.

3. Bei der essentiellen Hypertonie ist die 24-Std.-Menge des Katecholamin-Metaboliten nur in Ausnahmefällen erhöht; der Mittelwert entspricht dem gesunder Vergleichspersonen. Patienten mit renaler Hypertonie weisen im Durchschnitt verminderte Werte auf. Auch bei schwerkranken bettlägerigen Patienten ist der Katecholamin-Stoffwechsel herabgesetzt.

4. Beim Phaeochromozytom ist eine 24-Std.-Menge von mehr als 15 mg Vanillinmandelsäure beweisend für die Diagnose. Werte im Bereich von 5 bis 15 mg/24 Std. bedürfen wiederholter Kontrollen und ergänzender Bestimmung der Harnkatecholamine. Bei malignen Sympathikustumoren werden zusätzlich vermehrt Abbauprodukte von Dopamin, der Vorstufe des Noradrenalin, im Harn nachgewiesen. Kranke mit metastasierendem Karzinoid scheiden erhöhte Mengen an 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn aus; die Werte der Vanillinmandelsäure sind hier normal.

Summary

1. Noradrenaline and adrenaline are metabolized by o-methylation and oxydative desamination to 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (vanilmandelic acid). The urinary excretion of this metabolite is 100 times higher than the quantity of the amines.

2. Semiquantitative and quantitative techniques for the determination of vanilmandelic acid have been developed using the separation of the catecholamine metabolite from other products extracted from urine with ethylated acetic acid by thin layer chromatography. No correlations were found between the urinary volume and excretion of vanilmandelic acid. Females and males, as well as smokers and non-smokers exreted the same amounts of vanilmandelic acid. Emotional and bodily stress increase the turnover of catecholamines and the urinary excretion of vanilmandelic acid in healthy persons.

3. The 24-hour-excretion of the catecholamine metabolite is elevated in subjects suffering from essential hypertension only exceptionally; the mean value corresponds to the

average found in healthy controls. Patients with renal hypertension frequently have decreased amounts of vanilmandelic acid, as well as severely incapacitated subjects suffering from various diseases.

4. A urinary excretion above 15 mg vanilmandelic acid per 24 hours proves the diagnosis of pheochromocytoma. Repeated determinations of vanilmandelic acid and catecholamines are necessary in cases with borderline values between 5 and 15 mg vanilmandelic acid per day. In cases suffering from malignant tumours of the sympathicoadrenal system elevated values of dopamine metabolites may be demonstrated by thin layer chromatography additionally. In patients with metastasizing carcinoid increased amounts of 5-hydroxyindole acetic acid will be found; the excretion of vanilmandelic acid is normal in these cases.

Schrifttum

1. Alexander, M. K., D. F. Barrowcliff, A. P. Prior, R. Robinson, and P. Smith, Secretory properties of phaeochromocytomas. Lancet **I**, 951 (1962). — 2. Armstrong, M. D. and A. McMillan, Studies on the formation of 3-methoxy-4-hydroxy-d-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine and epinephrine. In: Symposium on Catecholamines, S. 301 (Bethesda 1958). — 3. Armstrong, M. D., A. McMillan, and K. N. F. Shaw, 3-Methoxy-4-hydroxy-d-mandelic acid, a urinary metabolite of norepinephrine. Biochim. biophys. Acta **25**, 422 (1957). — 4. Armstrong, M. D., K. N. F. Shaw, and A. McMillan, The phenolic acids in human urine. Paper chromatography of phenolic acids. J. biol. Chem. **218**, 293 (1956). — 5. Axelrod, J., O-Methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo. Science **126**, 400 (1957). — 6. Axelrod, J. Presence, formation and metabolism of normetanephrine in the brain. Science **127**, 754 (1958). — 7. Axelrod, J., Metabolism of epinephrine and other sympathomimetic amines. Physiol. Rev. **39**, 751 (1959). — 8. Axelrod, J., Enzymatic conversion of metanephrine to normetanephrine. Experientia **16**, 502 (1960). — 9. Axelrod, J., Metabolism of adrenaline and noradrenaline. In: Symposium on the clinical chemistry of monoamines, Manchester 1962. (Amsterdam 1963). — 10. Axelrod, J., G. Hertting, and R. W. Patrick, Inhibition of H^3-norepinephrine release by monoamine oxidase inhibitors. J. Pharmacol. exper. Therap. **134**, 325 (1961). — 11. Axelrod, J., J. K. Inscoe, S. Senoh, and B. Witkop, O-Methylation, the principal pathway for the metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat. Biochim. biophys. Acta **27**, 210 (1958). — 12. Axelrod, J., I. J. Kopin, and J. D. Mann, 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate, a new metabolite of epinephrine and norepinephrine. Biochim. biophys. Acta **36**, 576 (1959). — 13. Axelrod, J. and R. Tomchick, O-Methyl transferase. Fed. Proc. **17**, No. 1361 (1958). — 14. Axelrod, J. and R. Tomchick, Increased rate of metabolism of epinephrine and norepinephrine by sympathomimetic amines. J. Pharmacol. exper. Therap. **130**, 367 (1960). — 15. Axelrod, J., H. Weil-Malherbe, and R. Tomchick, The physiological disposal of H^3-epinephrine and its metabolite metanephrine. J. Pharmacol. exper. Therap. **127**, 251 (1959). — 16. Axelrod, J., L. G. Whitby, G. Hertting, and I. J. Kopin, Studies on the metabolism of catecholamines. Circ. Res. **9**, 715 (1961). 17. Barger, G. and H. H. Dale, Chemical structure and sympathomimetic amines. J. Physiol., London **41**, 19 (1910/11). — 18. Bass, N. M. and V. V. Glaviano, Blood pressure, heart rate and adrenal catecholamines prior to ventricular fibrillation. Amer. J. Physiol. **201**, 109 (1961). — 19. Berdal, P., M. Braaten, C. Cappelen jr., E. A. Mylius, and O. Walaas, Noradrenaline-adrenaline producing nonchromaffin paraganglioma. Acta med. Scand. **172**, 249 (1962). — 20. Bernheimer, H., H. Ehringer, P. Heistracher und O. Kraupp, Untersuchungen über den Abbau von l(−)- und d(+)-Adrenalin im Rattenorganismus. Biochem. Z. **332**, 416 (1960). — 21. Bertler, Å., N.-Å. Hillarp, and E. Rosengren, Storage of new-formed catecholamines in the adrenal medulla. Experientia **16**, 419 (1960). — 22. Bettex, M. and H. Käser, Diagnostic and prognostic value of the determination of urinary output of vanillyl-mandelic acid in tumours of sympathetic nervous system. Arch. Dis. Childhood **37**, 138 (1962). — 23. Bettge, S., Untersuchungen über den Nachweis der sympathikomimetischen Hormone im Blut und

Urin des Menschen. Z. Kreislaufforschg. **49**, 534 (1960). - Untersuchungen über die Urinausscheidung der sympathiko-mimetischen Hormone bei Hypertonikern. Z. Kreislaufforschg. **49**, 543 (1960). — 24. Birke, G., H. Dunér, U. S. von Euler, and L. O. Plantin, Studies on the adrenocortical, adrenomedullary and adrenergic nerve activity in essential hypertension. Z. Vit.-Horm.-Fermentforschg. **9**, 41 (1957). — 25. Birke, G., H. Dunér, S. O. Liljedahl, B. Pernow, and L. O. Plantin, Histamine, catecholamines and adrenocortical steroids in burns. Acta chir. Scand. **114**, 87 (1958). — 26. Blaschko, H., Amine oxidase and amine metabolism. Pharmacol. Rev. **4**, 415 (1952). - Metabolism of epinephrine and norepinephrine. Pharmacol. Rev. **6**, 23 (1954). — 27. Blaschko, H., P. Hagen, and A. D. Welch, Observations on the intracellular granules of the adrenal medulla. J. Physiol., London **129**, 27 (1955). — 28. Blaschko, H., D. Richter, and H. Schlossmann, The inactivation of adrenaline. J. Physiol., London **90**, 1 (1937). — 29. Blaschko, H. and A. D. Welch, Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla. Arch. exper. Path. Pharmakol. **219**, 17 (1953). — 30. Blumberg, A. G. and H. Goldenberg, Relation of the mecholyl test to catecholamine excretion. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **106**, 867 (1961). — 31. Bollman, J. L., E. V. Flock, G. M. Roth, and W. F. Kvale, Catecholamines in patients with pheochromocytoma. J. Lab. Clin. Med. **56**, 506 (1960). — 32. Braun, H. u. H. J. Kuschke, Die Katecholaminausscheidung der Ratte nach Röntgenbestrahlung. Fortschr. Röntgenstr. **94**, 827 (1961). — 33. Bridgers, J. F. and S. Kaufman, The enzymatic conversion of epinine to epinephrine. J. biol. Chem. **237**, 526 (1962). - 34. Bülbring, E., The methylation of noradrenaline by minced suprarenal tissue. Brit. J. Pharmacol. **4**, 234 (1949). — 35. Burger, M., K. Giger, J. Kägi u. H. Langemann, Änderung der Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration im menschlichen Blutplasma unter Phentolamin (Regitin). Helv. physiol. pharmacol. Acta **15**, 8 (1957). — 36. Cannon, W. B., The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. Amer. J. Physiol. **33**, 356 (1914). — 37. Cannon, W. B., Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. Ch. T. Branford Co., Boston 1915 (2nd ed. 1953). — 38. Cannon, W. B., The isolated heart as an indicator of adrenal secretion induced by pain, asphyxia, and excitement. Amer. J. Physiol. **50**, 399 (1919). — 39. Cannon, W. B., J. C. Aub, and C. A. L. Binger, A note on the effect of nicotine injection on adrenal secretion. J. Pharmacol. exper. Therap. **3**, 379 (1912). — 40. Cannon, W. B. and R. G. Hoskins, The effect of asphyxia, hyperpnoea, and sensory stimulation on adrenal secretion. Amer. J. Physiol. **29**, 274 (1911). — 41. Cannon, W. B. and D. De La Paz, Emotional stimulation of adrenal secretion. Amer. J. Physiol. **28**, 64 (1911). — 42. Cannon, W. B. and A. Rosenblueth, Studies on conditions of activity in endocrine organs. XXIV. Sympathin E and Sympathin I. Amer. J. Physiol. **104**, 557 (1934). — 43. Cannon, W. B., A. T. Shohl, and W. S. Wright, Emotional glycosuria. Amer. J. Physiol. **29**, 280 (1911). — 44. Carlsson, A. and N.-Å. Hillarp, Release of adenosine triphosphate along with adrenaline and noradrenaline following stimulation of the adrenal medulla. Acta physiol. scand. **37**, 235 (1956). — 45. Carlsson, A. and N.-Å. Hillarp, On the state of the catecholamines of the adrenal medullary granules. Acta physiol. scand. **44**, 163 (1958). — 46. Chapman, R. C., V. E. Kemp, and I. Taliaferro, Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma. Amer. J. Med. **26**, 883 (1959). — 47. Chidsey, C. A., D. C. Harrison, and E. Braunwald, Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. New Engl. J. Med. **267**, 650 (1962). — 48. Clark, W. G. and R. S. Pogrund, Inhibition of DOPA decarboxylase in vitro and in vivo. Circulation Res. **9**, 721 (1961). — 49. Coleman, B. and V. V. Glaviano, Tissue levels of norepinephrine and epinephrine in hemorrhagic shock. Science **139**, 54 (1963). — 50. Cooper, T. and A. Sjoerdsma, Depletion of splenic norepinephrine in rat by celiac ganglionectomy. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **109**, 538 (1962). — 51. Coward, R. F., P. Smith, O. S. Wilson, and R. Robinson, Urinary amines after adrenalectomy. Nature, London **193**, 1295 (1962). - 52. Crout, J. R., Inhibition of catechol-o-methyl transferase by pyrogallol in the rat. Biochem. Pharmacol. **6**, 47 (1961). — 53. Crout, J. R., J. J. Pisano, and A. Sjoerdsma, Urinary excretion of catecholamines and their

metabolites in pheochromocytoma. Amer. Heart J. **61**, 375 (1961). — 54. Crout, J. R. and A. Sjoerdsma, The clinical and laboratory significance of serotonin and catechol amines in bananas. New Engl. J. Med. **261**, 23 (1959). — 55. Crout, J. R. and A. Sjoerdsma, Catechol amines in the localization of pheochromocytoma. Circulation **22**, 516 (1960). — 56. Daly, J. W., J. Axelrod, and B. Witkop, Dynamic aspects of enzymatic o-methylation and -demethylation of catechols in vitro and in vivo. J. biol. Chem. **235**, 1155 (1960). — 57. De Eds, F., A. N. Booth, and F. T. Jones, Methylation and dehydroxylation of phenolic compounds by rats and rabbits. J. biol. Chem. **225**, 615 (1957). — 58. Dengler, H. J., Die Wirkung des Thyroxin auf die Aufnahme und den Stoffwechsel der Katecholamine des Herzens. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **27**, 252 (1961). — 59. Dengler, H., H. Klemm und G. Reichel, Die Katecholaminausscheidung bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. **37**, 798 (1959). — 60. Dengler, H. und G. Reichel, Hemmung der Dopadekarboxylase durch Alpha-Methyl-dopa in vivo. Arch. exp. Path. Pharmakol. **234**, 275 (1958). — 61. Dennis, D. J., H. Blaschko, and A. D. Welch, The conversion of dihydroxyphenylalanine-C^{14} (Dopa) to norepinephrine by bovine adrenal medullary homogenates. J. Pharmacol. exper. Therap. **117**, 208 (1956). — 62. Dirscherl, W., H. Thomas und H. Schrieffers, Vanillinsäure als Endprodukt des Abbaues von Adrenalin und Noradrenalin. Acta endocrin. **39**, 385 (1962). — 63. Eichholtz, F., Über den Einfluß von Nikotin und nikotinartig wirkenden Substanzen auf die Adrenalinsekretion Arch. exper. Path. Pharmakol. **99**, 172 (1923). — 64. Eichholtz, F. und E. Roesch, Pharmakologische Reaktionen an den Synapsen des Nebennierenmarks. Arch. internat. pharmacodyn. **78**, 521 (1949). — 65. Elliott, T. R., On the action of adrenaline. J. Physiol., London **31**, XX (1904). — 66. Elmadjian, F., Excretion and metabolism of epinephrine. In: Symposium on Catecholamines, S. 301 (Bethesda 1958). — 67. Elmadjian, F., J. M. Hope, and E. T. Lamson, Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states. J. clin. Endocr. **17**, 608 (1957). — 68. Elmadjian, F., E. T. Lamson, and R. Neri, The nature of adrenaline and noradrenaline in normal human urine. J. clin. Endocr. **16**, 216 (1956). — 69. Emlet, J. R., K. S. Grimson, D. M. Bell, and E. S. Orgain, Use of piperoxan and regitine as routine tests in patients with hypertension. J. Amer. Med. Ass. **146**, 1383 (1951). — 70. Engel, A. and U. S. von Euler, Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline in phaeochromocytoma. Lancet **I**, 387 (1950). — 71. Eränkö, O. and M. Härkönen, Distribution and concentration of adrenaline and noradrenaline in the adrenal medulla of the rat following depletion induced by muscular work. Acta physiol. Scand. **51**, 247 (1961). — 72. Erspamer, V., Identification of octopamine as l,p-hydroxyphenylaethanolamine. Nature, London **169**, 375 (1952). — 73. von Euler, U. S., A specific sympathicomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relation to adrenalin and nor-adrenalin. Acta physiol. Scand. **12**, 73 (1946). — 74. von Euler, U. S., Identification of the sympathicomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin N) with laevo-noradrenaline. Acta physiol. Scand. **16**, 63 (1948). — 75. von Euler, U. S., Adrenaline and noradrenaline. Distribution and action. Pharmacol. Rev. **6**, 15 (1954). — 76. von Euler, U. S., Ausscheidungsmuster von Catecholaminen während verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Zustände. Vortrag, Symposium über Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen, (Wien 1963). — 77. von Euler, U. S. and I. Floding, Fluorimetric estimation of noradrenaline (NA) and adrenaline (A) in urine. Acta physiol. Scand. **33**, Suppl. **118**, 57 (1955). — 78. von Euler, U. S. and I. Floding, Methylation of noradrenaline in beef suprarenal homogenates. Acta physiol. Scand. **42**, 251 (1958). — 79. von Euler, U. S. and C. Frankson, Increase in noradrenaline excretion following activation of the vasomotor system during tilting in adrenalectomized patients. Acta physiol. Scand. **38**, 275 (1957). — 80. von Euler, U. S. and S. Hellner, Noradrenaline excretion in muscular work. Acta physiol. Scand. **26**, 183 (1952). — 81. von Euler, U. S., S. Hellner, and A. Purkhold, Excretion of noradrenaline in urine in hypertension. Scand. J. Clin. Lab. Invest. **6**, 54 (1954). — 82. von Euler, U. S., S. Hellner-Björkman, and I. Orwén, Diurnal variations in the excretion of free and conjugated noradrenaline and adrenaline in urine from healthy subjects. Acta physiol. Scand. **33**, Suppl. **118**, 10 (1955). —

83. von Euler, U. S., D. Ikkos, and R. Luft, Adrenaline excretion during resting conditions and after insulin in adrenalectomized human subjects. Acta endocrinol. **38**, 441 (1961). — 84. von Euler, U. S. and F. Lishajko, Catechol amines in the vascular wall. Acta physiol. Scand. **42**, 333 (1958). — 85. von Euler, U. S. and F. Lishajko, The estimation of catechol amines in urine. Acta physiol. Scand. **45**, 122 (1959). — 86. von Euler, U. S. and F. Lishajko, Effect of reserpine on release of noradrenaline from transmitter granules in adrenergic nerves. Science **132**, 351 (1960). — 87. von Euler, U. S. and R. Luft, Noradrenaline output in urine after infusion in man. Brit. J. Pharmacol. **6**, 286 (1951). — 88. von Euler, U. S. and R. Luft, Effect of insulin on urinary excretion of adrenaline and noradrenaline. Metabolism **1**, 528 (1952). — 89. von Euler, U. S. and I. Orwén, Preparation of extracts of urine and organs for estimation of free and conjugated noradrenaline and adrenaline. Acta physiol. Scand. **33**, Suppl. **118**, 1 (1955). — 90. von Euler, U. S. and G. Ström, Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Circulation **15**, 5 (1957). — 91. von Euler, U. S. and B. Zetterström, The rôle of amine oxidase in the inactivation of catechol amines injected in man. Acta physiol. Scand. **33**, suppl. **118**, 26 (1955). — 92. Ewer, R. W., J. A. Arkins, B. T. Hefferman, and E. J. Lemmon, Increased urinary excretion of catechol amines in the absence of known chromaffin tumors. A survey by the rabbit aortic-strip method of 802 unselected, hospitalized patients. J. clin. Endocr. **19**, 1037 (1959). — 93. Faredin, I., S. Benkö, M. Winter, Á. Botos, and G. Hetényi, Pathological changes in the adrenaline and noradrenaline content of arterial vessel wall in the dog. Acta med. Acad. Sci. Hung. **17**, 247 (1961). — 94. Fleetwood, M. F., Determination of adrenergic substance in blood related to anxiety. Identification as noradrenaline. Amer. J. Physiol. **166**, 314 (1951). — 95. Forssman, O., G. Hansson, and C. C. Jensen, The adrenal function in coronary thrombosis. Acta med. scand. **142**, 441 (1952). — 96. Fowler, N. O., R. Shabetai, and J. C, Holmes, Adrenal medullary secretion during hypoxia, bleeding, and rapid intravenous infusion. Circ. Res. **9**, 427 (1959). — 97. Frankenhaeuser, M. and S. Kareby, Effect of meprobamate on catecholamine excretion during mental stress. Perceptual & Motor Skills **15**, 571 (1962). — 98. Frankenhaeuser, M. and B. Post, Catecholamine excretion during mental work as modified by centrally acting drugs. Reports from the Psychol. Labor., Univ. Stockholm, **102** (1961). — 99. Fränkel, F., Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. Virch. Arch. path. Anat. **103**, 244 (1886). — 100. Friedman, M., S. S. George, S. O. Byers, and R. H. Rosenman, Excretion of catecholamines, 17-ketosteroids, 17-hydroxycorticoids and 5-hydroxyindole in men exhibiting a particular behavior pattern (A) associated with high incidence of clinical coronary disease. J. clin. Invest. **39**, 758 (1960). — 101. Funkenstein, D. H., S. H. King, and M. Drolette, Direction of anger during laboratory stress-inducing situation. Psychosomat. Med. **16**, 404 (1954). — 102. Gazes, P. C., J. A. Richardson, and E. F. Woods, Plasma catechol amine concentrations in myocardial infarction and angina pectoris. Circulation **19**, 657 (1959). — 103. Gibbs, H. D., Phenol tests. III. The indophenol test. J. biol. Chem. **72**, 649 (1927). — 104. Gifford, R. W., G. M. Roth, and W. F. Kvale, Evaluation of a new adrenolytic drug (regitin) as test for pheochromocytoma. J. Amer. Med. Ass. **149**, 1628 (1952). — 105. Gitlow, S. F., M. Mendlowitz, S. Khassis, G. Cohen, and J. Sha, The diagnosis of pheochromocytoma by determination of urinary 3-methoxy, 4-hydroxymandelic acid. J. clin. Invest. **39**, 221 (1960). — 106. Gitlow, S. E., M. Mendlowitz, E. Kruk, and S. Khassis, Diagnosis of pheochromocytoma by assay of catecholamine metabolites. Circ. Res. **9**, 746 (1961). — 107. Gitlow, S. E., L. Ornstein, M. Mendlowitz, S. Khassis, and E. Kruk, A simple colorimetric urine test for pheochromocytoma. Amer. J. Med. **29**, 921 (1960). — 108. Glenner, G. G., J. R. Crout, and W. C. Roberts, A functional carotid-body-like tumor. Arch. Pathol. **73**, 230 (1962). 109. Goldberg, L. I., R. D. Bloodwell, E. Braunwald, and A. G. Morrow, The direct effects of norepinephrine, epinephrine, and methoxamine on myocardial contractile force in man. Circulation **22**, 1125 (1960). — 110. Goldenberg, M., C. Snyder, and H. Aranow jr., New test for hypertension due to

circulating epinephrine. J. Amer. Med. Ass. **135**, 961 (1947). — 111. Goldfien, A., S. Zileli, De W. Goodman, and G. W. Thorn, The estimation of epinephrine and norepinephrine in human plasma. J. clin. Endocr. **21**, 281 (1961). — 112. Goldstein, M. and J. F. Contrera, Studies on inhibition of 3,4-dihydroxyphenylethylamine (dopamine) β-oxidase in vitro. Experientia **17**, 267 (1961). — 113. Goldstein, M. and J. F. Contrera, The substrate specifity of phenylamine-β-hydroxylase. J. biol. Chem. **237**, 1898 (1962). — 114. Goldstein, M. and S. B. Gertner, Formation of a new metabolite of epinephrine and norepinephrine in liver and kidney. Nature, London **187**, 147 (1960). — 115. Goldstein, M., A. J. Friedhoff, S. Pomerantz, and J. F. Contrera, The formation of 3,4-dihydroxyphenylethanol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylethanol from 3,4-dihydroxyphenylethylamine in the rat. J. biol. Chem. **236**, 1816 (1961). — 116. Goldstein, M., A. J. Friedhoff, C. Simmons, and N. N. Prochoroff, Indirect evidence of synthesis of norepinephrine from 3-hydroxytyramine-C^{14} in vivo. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. **103**, 137 (1960). — 117. Gollwitzer-Meier, K., K. Kramer u. E. Krüger, Die Wirkung des Adrenalins auf die Energetik des Herzens. Pflügers Arch. ges. Physiol. **237**, 639 (1936). — 118. Goodall, McC., Sympathicoadrenal response to gravitational stress. J. clin. Invest. **41**, 197 (1962). — 119. Goodall, McC. and M. L. Berman, Urinary output of adrenaline, noradrenaline, and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid following centrifugation and anticipation of centrifugation. J. clin. Invest. **39**, 1533 (1960). — 120. Goodall, McC. and M. Bogdonoff, Essential hypertension with an elevated noradrenaline excretion. Amer. Heart J. **61**, 640 (1961). — 121. Goodall, McC. and B. W. Haynes jr., Adrenal medullary insufficiency in severe thermal burns. J. clin. Invest. **39**, 1927 (1960). — 122. Goodall, McC. and N. Kirshner, Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline in vitro. J. biol. Chem. **226**, 213 (1957). — 123. Goodall, McC., N. Kikshner, and L. Rosen, Metabolism of noradrenaline in the human. J. clin. Invest. **38**, 707 (1959). — 124. Goodall, McC. and M. Long, Effect of whole-body X-irradiation on the adrenal medulla and the hormones adrenaline and noradrenaline. Amer. J. Physiol. **197**, 1265 (1959). — 125. Goodall, McC., C. Stone, and B. W. Haynes jr., Urinary output of adrenaline and noradrenaline in severe burns. Ann. Surg. **145**, 479 (1957). — 126. Gray, I. and W. P. Beetham jr., Changes in plasma concentration of epinephrine and norepinephrine with muscular work. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **96**, 636 (1957). — 127. Green, D. E. and D. E. Richter, Adrenaline and adrenochrome. Biochem. J. **31**, 596 (1937). — 128. Greenberg, R. E. and L. I. Gardner, Catecholamine metabolism in a functional neural tumor. J. clin. Invest. **39**, 1729 (1960). — 129. Greever, C. J. and D. T. Watts, Epinephrine levels in the peripheral blood during irreversible hemorrhagic shock in dogs. Circ. Res. **7**, 192 (1959). — 130. Gremels, H., Zur Physiologie und Pharmakologie der Energetik des Säugetierherzens. Arch. exper. Path. Pharmakol. **169**, 689 (1933). — 131. Griffith, M. G., J. Q. Griffith jr., M. B. Hermel, and J. Gershon-Cohen, Effect of irradiation to adrenal upon circulating adrenal medullary hormone in the rat. Radiology **77**, 91 (1961). — 132. Griffiths, W. J. and S. Collinson, The stimation of noradrenaline in urine and its excretion in normal and hypertensive subjects. J. clin. Pathol. **10**, 120 (1957). — 133. Griswold, R. L., Plasma adrenaline and noradrenaline in electroshock therapy in man and in rats. J. Appl. Physiol. **12**, 117 (1958). — 134. Gurin, S. and A. M. Delluva, The biological synthesis of radioactive adrenaline from phenylalanine. J. biol. Chem. **170**, 545 (1947). — 135. Hagen, P., Biosynthesis of norepinephrine from 3,4-dihydroxyphenylethylamine. J. Pharmacol. exper. Therap. **116**, 26 (1956). — 136. Häggendal, J., Fluorimetric determination of 3-0-methylated derivatives of adrenaline and noradrenaline in tissues and body fluids. Acta physiol. Scand. **56**, 258 (1962). — 137. Hamelberg, W., J. H. Sprouse, J. E. Makaffey, and J. A. Richardson, Catechol amine levels during light and deep anesthesia. Anesthesiol. **21**, 297 (1960). — 138. Hansson, E. and W. G. Clark, Studies on dopa decarboxylase inhibitors in vivo by use of C^{14}-carboxyl-labeled dopa. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. **111**, 793 (1962). — 139. Hare, M. L. C., Tyramine oxidase. I. A new enzyme system in liver. Biochem. J. **22**, 968 (1928). — 140. Hartman, R. L., R. I. Akawie, and W. G. Clark, Competitive inhibition of 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) decarboxylation in

vitro. J. biol. Chem. **216**, 507 (1955). — 141. Henning, N. und L. Norpoth, Die Magensekretion während des Schlafes. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 558 (1932). – Untersuchungen über die sekretorische Funktion des Magens während des nächtlichen Schlafes. Arch. Verdauungskrankh. **53**, 64 (1932). — 142. Henry, R. J. and C. Sobel, Chemical determination of urinary catecholamines. An aid in the differential diagnosis of essential hypertension and pheochromocytoma. Arch. int. Med. **100**, 196 (1957). — 143. Hertting, G., J. Axelrod, and L. G. Whitby, Effect of drugs on the uptake and metabolism of H^3-norepinephrine. J. Pharmacol. exper. Therap. **134**, 146 (1961). — 144. Hertting, G. and S. M. Hess, The site of binding of injected H^3-norepinephrine. Experientia **18**, 214 (1962). — 145. Hertting, G. and E. H. La Brosse, Biliary and urinary excretion of metabolites of 7-H^3-epinephrine in the rat. J. biol. Chem. **237**, 2291 (1962). — 146. Hickler, R. B., J. T. Hamlin III and R. E. Wells, Plasma norepinephrine response to tilting in essential hypertension. Circulation **20**, 422 (1959). — 147. Hickler, R. B., R. E. Wells jr., H. R. Tyler, and J. T. Hamlin III, Plasma catecholamine and electroencephalographic responses to acute postural change. Evidence of a deficient pressor amine response in postural hypotension. Amer. J. Med. **26**, 410 (1959). — 148. Hill, G. A., J. Ratcliffe, and P. Smith, 3-Ethoxy-4-hydroxybenzoic acid in human urine. Nature, London **182**, 1161 (1958). — 149. Hillarp, N.-Å., The release of catechol amines from the amine containing granules of the adrenal medulla. Acta physiol. Scand. **43**, 292 (1958). — 150. Hillarp, N.-Å. and B. Hökfelt, Evidence of adrenaline and noradrenaline in separate adrenal medullary cells. Acta physiol. Scand. **30**, 55 (1953). — 151. Hillarp, N.-Å. and B. Nilson, The structure of the adrenaline and noradrenaline containing granules in the adrenal medullary cells with reference to the storage and release of the sympathomimetic amines. Acta physiol. Scand. **31**, 79 (1954). — 152. Hingerty, D., Thirty-minute screening test for phaeochromocytoma. Lancet **I**, 766 (1957). — 153. Hingerty, D. and M. McBrinn, False-positive tests for phaeochromocytoma. Lancet **II**, 558 (1962). — 154. Hirsch, C. W., R. Kuntzman, and E. Costa, Effects of DOPA-5-HTP-decarboxylase inhibition on synthesis of brain amines. Fed. Proc. **22**, 364 (1962). — 155. Hoffer, A., Adrenochrome in blood plasma. Amer. J. Psychiatr. **114**, 752 (1958). — 156. Holtz, P., Dopadecarboxylase. Naturwissensch. **27**, 724 (1939). — 157. Holtz, P., Tyraminbildung durch tierisches Gewebe. Naturwissensch. **25**, 457 (1937). — Chemischer Nachweis der fermentativen Tyraminbildung aus Nierengewebe. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **251**, 226 (1938). — 158. Holtz, P., K. Credner und W. Koepp, Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin im Organismus und die physiologische Bedeutung der Dopadecarboxylase. Arch. exper. Path. Pharmakol. **200**, 356 (1942). — 159. Holtz, P., K. Credner und G. Kroneberg, Über das sympathicomimetische pressorische Prinzip des Harns („Urosympathin"). Arch. exper. Path. Pharmakol. **204**, 228 (1944/47). — 160. Holtz, P., K. Credner und A. Reinhold, Aminbildung durch Darm. Arch. exper. Path. Pharmakol. **193**, 688 (1939). — 161. Holtz, P., K. Credner und H. Walter, Über die Spezifität der Aminosäuren-Decarboxylasen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **262**, 111 (1939). — 162. Holtz, P., G. Kroneberg und H. J. Schümann, Über die sympathikomimetische Wirksamkeit von Herzmuskelextrakten. Arch. exper. Path. Pharmakol. **212**, 551 (1951). — 163. Holtz, P. und H. J. Schümann, Arterenol – ein neues Hormon des Nebennierenmarks. Naturwissensch. **35**, 159 (1948). — 164. Holtz, P. und E. Westermann, Über die Dopadecarboxylase und Histidindecarboxylase des Nervengewebes. Arch. exper. Path. Pharmakol. **227**, 538 (1956). — 165. Holzbauer, M. and M. Vogt, The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycaemia. Brit. J. Pharmacol. **9**, 249 (1954). — 166. Hökfelt, B., S. Bydgeman und J. Sekkenes, Die Beteiligung der Nebennieren am Endotoxinschock, in K. D. Bock, Schock, Pathogenese und Therapie. (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962). — 167. Houssay, B. A. and E. A. Molinelli, Adrenal secretion produced by asphyxia. Amer. J. Physiol. **76**, 538 (1926). — 168. Houssay, B. A. and C. E. Rapela, Adrenal secretion of adrenaline and noradrenaline. Arch. exper. Path. Pharmakol. **219**, 156 (1953). — 169. Hutchison, G. B., J. A. Evans, and D. C. Davidson, Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. Ann. int. Med. **48**, 300 (1958). — 170. Ide, M.,

The effect of hemorrhage on the noradrenaline and adrenaline contents of the adrenal gland in the cat. Tohoku J. exper. Med. **71**, 305 (1960). — 171. Iisalo, E., Enzyme action on noradrenaline and adrenaline. Studies on bovine and guinea pig tissues in vitro with special reference to monoamine oxidase. Acta pharmacol. toxicol. **19**, Suppl. **1** (1962). — 172. Imhof, P., F. Hediger und H. Käser, Über Kreislaufregulationsstörungen und Veränderungen der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure-Ausscheidung im Urin nach traumatischer Querschnittsläsion des Rückenmarks. Helvet. med. Acta **29**, 183 (1962). — 173. Insley, J. and W. C. Smallwood, Phaeochromocytoma in children. Arch. Dis. Childhood **37**, 606 (1962). — 174. Iton, C., K. Yoshinaga, T. Sato, N. Ishida, and Y. Wada, Presence of N-methylmetadrenaline in human urine and tumour tissue of phaeochromocytoma. Nature, London **193**, 477 (1962). — 175. Jacobs, S. L., C. Sobel, and R. J. Henry, Excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and catecholamines in patients with pheochromocytoma. J. clin. Endocr. **21**, 315 (1961). — 176. Kaindl, F. and U. S. von Euler, Liberation of noradrenaline and adrenaline from the suprarenal of the cat during carotid occlusion. Amer. J. Physiol. **166**, 284 (1951). — 177. Kakimoto, Y. and M. D. Armstrong, The phenolic amines of human urine. J. biol. Chem. **237**, 208 (1962). — 178. Kakimoto, Y. and M. D. Armstrong, On the identification of octopamine in mammals. J. biol. Chem. **237**, 422 (1962). — 179. Kärki, N. T., The urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in different age groups, its diurnal variations and the effect of muscular work on it. Acta physiol. Scand. **39**, Suppl. **132** (1956). — 180. Kelleher, J. and G. Walters, Chemical tests for phaeochromocytoma. Lancet **I**, 951 (1962). — 181. Keller, E. B., R. A. Boissonas, and V. Du Vigneaud, The origin of the methyl group of epinephrine. J. biol. Chem. **183**, 627 (1950). — 182. Kirshner, N., Pathway of noradrenaline formation from DOPA. J. biol. Chem. **226**, 821 (1957). — 183. Kirshner, N., Uptake of catecholamines by a particulate fraction of the adrenal medulla. J. biol. Chem. **237**, 2311 (1962). — 184. Kirshner, N., McC. Goodall, and L. Rosen, The effect of iproniazid on the metabolism of dl-epinephrine-2-C^{14} in the human. J. Pharmacol. exper. Therap. **127**, 1 (1959). — 185. Kirshner, N., L. Terry, and D. D. Pollard, The metabolism of d,l-adrenaline-2-C^{14} in the cat. I. Urinary catabolites. Arch. internat. pharmacodyn. **131**, 421 (1961). — 186. Knauff, H. G., G. Fruhmann und G. Verbeek, Die Ausscheidung von Adrenalin und Noradrenalin bei Asthma bronchiale und bei Lungenemphysem. Klin. Wschr. **40**, 411 (1962). — 187. Knauff, H. G. und G. Verbeek, Fluorimetrische Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Harn. Ergebnisse bei Gesunden und bei Patienten mit Hypertonus. Klin. Wschr. **40**, 18 (1962). — 188. Koch, P., P. Lefebvre, R. Lemieux, and C. Laurin, Histamin-induced vanil-mandelic-aciduria in the schizophrenic and the non-schizophrenic psychiatric patient. Amer. J. Psychiatr. **119**, 464 (1962). — 189. Kopin, I. and J. Axelrod, Presence of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and metanephrine in phaeochromocytoma tissue. Nature, London **185**, 788 (1960).
190. Kraupp, O., H. Bernheimer, P. Heistracher, G. Paumgartner und T. Schiefthaler, 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methylaminoaethanol (Sympatol) im Harn eines Falles mit Hochdruckkrisen. Wien. klin. Wschr. **73**, 712 (1961). — 191. Kraupp, O., H. Stormann, H. Bernheimer und H. Obenaus, Vorkommen und diagnostische Bedeutung von Phenolsäuren beim Phaeochromocytom. Klin. Wschr. **37**, 76 (1959). — 192. Kuschke, H. J., Untersuchungen über den Erregungszustand des sympathischen Nervensystems und des Nebennierenmarks bei kardiovaskulären Erkrankungen. Arch. Kreislaufforschg. **36**, 104 (1961). — 193. Kuschke, H. J. und R. Herzer, Die Brenzkatechin-Ausscheidung bei essentieller Hypertonie unter orthostatischer Belastung. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg. **28**, 232 (1962). — 194. Kuschke, H. J. und K. W. Schneider, Die sympathikoadrenale Reaktion beim Herzinfarkt. Z. Kreislaufforschg. **49**, 261 (1960). — 195. La Brosse, E. H., J. Axelrod, and S. S. Kety, O-Methylation, the principal route of metabolism of epinephrine in man. Science **128**, 593 (1958). — 196. La Brosse, E. H., J. Axelrod, and A. Sjoerdsma, Urinary excretion of normetanephrine. Fed. Proc. **17**, 386 (1958). — 197. La Brosse, E. H. and J. D. Mann, Presence of metanephrine and normetanephrine in normal human urine. Nature, London **185**, 40 (1960). — 198. La Brosse,

E. H. and M. Karon, Metabolism of 2-C^{14}-Dopa in a patient with neuroblastoma. Fed. Proc. **21**, 360 (1962). — 199. La Brosse, E. H. and M. Karon, Catechol-o-methyltransferase activity in neuroblastoma tumour. Nature, London **196**, 1222 (1962). — 200. Leeper, L. C., H. Weissbach, and S. Udenfriend, Studies on the metabolism of norepinephrine, epinephrine and their o-methyl analogs by partially purified enzyme preparations. Arch. Biochem. **77**, 417 (1958). — 201. Levi, I., A new stress tolerance test with simultaneous study of physiological and psychological variables. Acta endocrin. **37**, 38 (1961). — 202. Levin, E. Y. and S. Kaufman, Studies on the enzyme catalyzing the conversion of 3,4-dihydroxyphenylethylamine to norepinephrine. J. biol. Chem. **236**, 2043 (1961). — 203. Lillehei, R. C., J. K. Longerbeam und J. C. Rosenberg, Das Wesen des irreversiblen Schocks: Seine Beziehungen zu Veränderungen im Bereich des Darmes, in K. D. Bock, Schock, Pathogenese und Therapie (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962). — 204. Litchfield, J. W. and W. S. Peart, Phaeochromocytoma with normal excretion of adrenaline and noradrenaline. Lancet **II**, 1283 (1956). — 205. Loewi, O., Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **189**, 239 (1921). Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. II. Mitteilung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **193**, 201 (1922). Quantitative und qualitative Untersuchungen über den Sympathikusstoff. Pflügers Arch. ges. Physiol **237**, 504 (1936). — 206. Luft, R. and U. S. von Euler, Effect of insulin hypoglycemia on urinary excretion of adrenaline and noradrenaline in man after hypophysectomy. J. clin. Endocr. **16**, 1017 (1956). — 207. Mac Laglan, N. F. and J. H. Wilkinson, Methylation of a phenolic group in the human body. Nature, London **168**, 251 (1951). — 208. Manger, W. M., J. L. Bollman, F. T. Maher, and J. Berkson, Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine in hemorrhagic and anaphylactic shock. Amer. J. Physiol. **190**, 310 (1957). — 209. Markason, C. R., J. F. Keighley, H. Smulyan, and R. H. Eich, Effect of reserpine on circulatory catecholamines and on hemodynamic responses to infused norepinephrine. 34th Sci. Sess., Amer. Heart Ass. 1961. Circulation **24**, 988 (1961). — 210. Mason, J. W., G. Mangan, J. V. Brady, D. Conrad, and D. McK. Rioch, Concurrent plasma epinephrine, norepinephrine and 17-hydroxycorticosteroid levels during conditioned emotional disturbances in monkeys. Psychosomat. Med. **23**, 344 (1961). — 211. Masuoka, D. T., H. F. Schott, R. I. Akawie, and C. G. Clark, Conversion of C^{14}-arterenol to epinephrine in vivo. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. **93**, 5 (1956). — 212. McDonald, R. K. and V. K. Weise, The effect of certain psychotropic drugs on the urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid in man. J. Pharmacol. exper. Therap. **136**, 26 (1962). — 213. McGeer, P. L., J. E. Boulding, W. C. Gibson, and R. G. Foukes, Drug induced extrapyramidal reactions. Treatment with diphenhydramin hydrochloride and dihydroxyphenylalanine. J. Amer. Med. Ass. **177**, 665 (1961). — 214. Miyake, H., H. Yoshida, and R. Imaizumi, Determination methods for urinary 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 3,4-dihydroxymandelic acid. Jap. J. Pharmacol. **12**, 79 (1962). — 215. Montanari, R., E. Costa, M. A. Beaven, and B. B. Brodie, Turnover rates of norepinephrine in hearts of intact mice, rats and guinea pigs using tritiated norepinephrine. Life Sciences **4**, 232 (1963). — 216. Morris, M. E. and R. A. Millar, Blood p_H/plasma catecholamine relationships: respiratory acidosis. Brit. J. Anaesth. **34**, 672 (1962). — 217. Murphy, G. F. and T. L. Sourkes, The action of antidecarboxylases on the conversion of 3,4-dihydroxyphenylalanine to dopamine in vivo. Arch. Biochem. **93**, 338 (1961). — 218. Nakano, J., H. Zekert, C. W. Griege, Kuang-Mei Wang, H. S. Schaefer, and R. Wégria, Effect of ventricular tachycardia and atriovenous fistula on catecholamine blood level. Amer. J. Physiol. **200**, 413 (1961). — 219. Naurok, D. S., G. Gwinap, and G. J. Hamwi, Phentolamine-resistant pheochromocytoma treated with sodium nitroprusside. J. Amer. Med. Ass. **183**, 841 (1963). — 220. Nolan, C. and M. D. Armstrong, Occurence of ethylvanillic acid in human urine and its metabolism. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **103**, 716 (1960). — 221. Oliver, G. and E. A. Schaefer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. J. Physiol., London **18**, 230 (1895). 222. Pekkarinen, A., Adrenaline and noradrenaline in blood and urine. Pharmacol. Rev. **6**, 35 (1954). — 223. Pekkarinen, A., O. Castrén, E. Iisalo,

M. Koivusalo, A. Laikinen, P. E. Simola, and B. Thomasson, The emotional effect of matriculation examinations on the excretion of adrenaline, noradrenaline, 17-hydroxycorticosteriods into the urine and the contents of 17-hydroxycorticosteroids in the plasma, in Biochem., Pharmacol. & Physiol., Symposium, ed. by J. Järnefelt (London 1961). — 224. Pekkarinen, A., E. Iisalo, A. Kasanen, A. Laikinen, and B. Thomasson, The adrenosympathetic and adrenocortical function in cardiac insufficiency. Amer. J. Cardiol. **5**, 604 (1960). — 225. Pincoffs, M. G., Case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor. Tr. A. Amer. Phys. **44**, 295 (1929). — 226. Pletscher, A., K. F. Gey u. P. Zeller, Monoaminoxydasehemmer. Chemie, Biochemie, Pharmakologie, Klinik. Fortschr. Arzneimittelforschg. (ed.: E. Jukker) **2**, 417 (1960). — 227. Pisano, J. J., A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine. Clin. chim. Acta **5**, 406 (1960). — 228. Pisano, J. J., J. R. Crout, and D. Abraham, Determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. Clin. chim. Acta **7**, 285 (1962). — 229. Pisano, J. J., J. A. Oates jr., A. Karmen, A. Sjoerdsma, and S. Udenfriend, Identification of p-hydroxy-alpha-(methylaminomethyl)-benzyl alcohol (synephrine) in human urine. J. biol. Chem. **236**, 898 (1961). — 230. Pitkänen, E., Studies on the determination and excretion of adrenaline and noradrenaline in the urine. Acta physiol. Scand. **38**, Suppl. **129** (1956). — 231. Raab, W., Neurohumoral bedingte Herzkrankheiten. Arch. Kreislaufforschg. **15**, 39 (1949). — 232. Raab, W. und W. Gigee, Die Katecholamine des Herzens. Arch. exper. Path. Pharmakol. **219**, 248 (1953). — 233. Raab, W. and W. Gigee, Norepinephrine and epinephrine content of normal and diseased human hearts. Circulation **11**, 593 (1955). — 234. Raab, W. and W. Gigee, Uptake and breakdown of catecholamines in vascular tissue. Angiol. **9**, 283 (1958). — 235. Raab, W., E. Lepeschkin, Y. K. Starcheska, and W. Gigee, Cardiotoxic effects of hypercatecholemia in renal insufficiency. Circulation **14**, 614 (1956). — 236. Richardson, J. A., E. F. Woods, and E. E. Bagwell, Circulating epinephrine and norepinephrine in coronary occlusion. Amer. J. Cardiol. **5**, 613 (1960). — 237. Richter, D., The inactivation of adrenaline in vivo in man. J. Physiol., London **98**, 361 (1940). — 238. Ritzel, G. und W. A. Hunzinger, Über die Bestimmung von Katecholaminen im Urin. Normalwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter und Befunde bei Hypertonie. Klin. Wschr. **41**, 419 (1963). — 239. Robinson, R. and A. F. Munro, Adrenal activity in subjects with complete transverse lesions of the spinal cord. Nature, London **182**, 805 (1958). — 240. Robinson, R. and P. Smith, Urinary phenols in stress. Nature, London **186**, 240 (1960). — 241. Robinson, R. and P. Smith, Adrenaline-secreting phaeochromocytomata. Lancet **II**, 250 (1962). — 242. Robinson, R. and P. Smith, Urinary amines in phaeochromocytoma. Clin. chim. acta **7**, 29 (1962). — 243. Robinson, R. L. and K. E. Jochim, Histamine and anaphylaxis on adrenal medullary secretion in dogs. Amer. J. Physiol. **199**, 429 (1960). — 244. Robinson, R. L. and D. T. Watts, Inhibition of adrenal secretion of epinephrine during infusions of catecholamines. Amer. J. Physiol. **203**, 713 (1962). — 245. Rose, K. G. und H. Buttenberg, Beitrag zu den Tumoren des Glomus caroticum und des Glomus jugulare-tympanicum: Klinik, Diagnose, Therapie. Z. Laryngol., Rhinol., Otol. **42**, 240 (1963). — 246. Rosen, L. and McC. Goodall, Identification of vanillic acid as a catabolite of noradrenaline metabolism in the human. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **110**, 767 (1962). — 247. Rosen, L. and McC. Goodall, Effect of iproniazid on metabolism of noradrenaline in man. Amer. J. Physiol. **202**, 883 (1962). — 248. Rosenfeld, G., L. C. Leeper, and S. Udenfriend, Biosynthesis of norepinephrine and epinephrine by the isolated, perfused calf adrenal. Arch. Biochem. **74**, 252 (1958). — 249. Roth, G. M. and W. F. Kvale, Tentative test for pheochromocytoma. Amer. J. Med. Sci. **210**, 653 (1945). — 250. Roston, S., The effect of coenzyme A upon the oxidation of epinephrine and norepinephrine. J. biol. Chem. **235**, 3315 (1960). — 251. Ruthven, C. R. J., Determination of metabolites of catecholamines by other techniques, in Symposium on the clinical chemistry of monoamines, Manchester 1962. Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1963. — 252. Ruthven, C. R. J. and M. Sandler, The estimation of homovanillic acid in urine. Biochem. J. **83**, 30 P (1962). — 253. Sack, H., Das Phaeochromocytom (Stuttgart 1951). — 254. Sack, H. und F. Koll, Schwierigkeiten der Phaeochromocytomdiagnostik.

Grenzen und Möglichkeiten des Regitintests. Dtsch. med. Wschr. **79**, 390 (1954). — 255. Sack, H. und J. F. Koll, Der heilbare Bluthochdruck beim Nebennierenmarktumor. Forum cardiol. **4**, 1 (1962). — 256. Sandler, M. and C. R. J. Ruthven, Quantitative colorimetric method for estimation of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine; value in diagnosis of phaeochromocytoma. Lancet **II**, 114 (1959). — 257. Sandler, M. and C. R. J. Ruthven, The estimation of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. Lancet **II**, 1034 (1959). — 258. Sandler, M. and C. R. J. Ruthven, The estimation of 4-hydroxy-3-methoxy-mandelic acid in urine. Biochem. J. **80**, 78 (1961). — 259. Sann, E., Der Einfluß des Nicotins in der Grenzdosis auf die Adrenalinausschüttung der Nebennieren. Inaugural-Diss. (Heidelberg 1945). — 260. Sato, T., K. Yoshinaga, N. Ishida, C. Itoh, and Y. Wada, Advanced screening test for pheochromocytoma and argentaffinoma. Tohoku J. exper. Med. **77**, 78 (1962). — 261. Sato, T., K. Yoshinaga, Y. Wada, N. Ishida, and C. Itoh, Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in normotensive and hypertensive subjects. Tohoku J. exper. Med. **75**, 151 (1961). — 262. De Schaepdryver, A. F. and N. Kirshner, Metabolism of adrenaline after blockage of monoamine oxidase and catechol-o-methyl transferase. Science **133**, 586 (1961). — 263. De Schaepdryver, A. F. and N. Kirshner, The metabolism of d,l-adrenaline-2-C^{14} in the cat. II. Tissue metabolism. Arch. internat. pharmacodyn. **131**, 433 (1961). — 264. De Schaepdryver, A. F. and J. G. Leroy, Urinary volume and catecholamine excretion in man. Acta cardiol. (Bruxelles) **16**, 631 (1961). — 265. Schaub, F., F. Nager, H. Schaer, W. Ziegler und P. Lichtlen, Alpha-methyl-dopa. Therapeutische Erfahrungen bei Hypertonie und biochemische Untersuchungen zu seiner Wirkungsweise. Schweiz. med. Wschr. **92**, 620 (1962). — 266. Schayer, R. W., Studies on the metabolism of β-C^{14}-adrenaline. J. biol. Chem. **189**, 301 (1951). — 267. Schayer, R. W., R. L. Smiley, K. J. Davis, and Y. Kobayashi, Role of monoamine oxidase in noradrenaline metabolism. Amer. J. Physiol. **182**, 285 (1955). — 268. Schayer, R. W., R. L. Smiley, and J. Kennedy, Metabolism of epinephrine containing isotopic carbon III. J. biol. Chem. **202**, 425 (1953). — 269. Scheline, R. R., R. T. Williams, and J. G. Wit, Biological dehydroxylation. Nature, London **188**, 849 (1960). — 270. Schmid, E., K. Bachmann, Chr. Meythaler, K. Meythaler, H. Schön und N. Henning, Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoid. Münchner med. Wschr. **105**, 893 (1963). — 270a. Schmid, E. und N. Henning, Über den Nachweis der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure im Harn. Klin. Wschr. **41**, 566 (1963). — 271. Schmid, E. und H. G. Knauff, Untersuchungen am ermüdeten und gelähmten oberen Cervicalganglion. Die Wirkung von Nicotin, Anabasin, Cytisin und Lobelin. Arch. exper. Path. Pharmakol. **222**, 330 (1954). — 272. Schmid, E., L. Zicha, J. Krautheim und J. Blumberg, Dünnschichtchromatographische Trennung von Substanzen des Katecholamin- und Serotonin-Stoffwechsels. Med. exper. **7**, 8 (1962). — 273. Schmiterlöw, C. G., Formation in vivo of noradrenaline from 3,4-dihydroxyphenylserine (noradrenaline carboxylic acid). Brit. J. Pharmacol. **6**, 127 (1951). — 274. Schuler, W. und A. Wiedemann, Über die Adrenalinsynthese im Reagenzglase unter physiologischen Bedungungen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **233**, 235 (1935). — 275. Schümann, H. J., Hormon- und ATP-Gehalt des menschlichen Nebennierenmarks und des Phaeochromocytomgewebes. Klin. Wschr. **38**, 11 (1960). — 276. Schümann, H. J., Die biochemische Diagnose des Phaeochromocytoms. Dtsch. med. Wschr. **86**, 2016 (1961). — 277. Sharman, D. F., A fluorimetric method for the estimation of 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid (homovanillic acid) and its identification in brain tissue. Brit. J. Pharmacol. **20**, 204 (1963). — 278. Shaw, K. N. F., A. McMillan, and M. Armstrong, The metabolism of 3,4-dihydroxyphenylalanine. J. biol. Chem. **226**, 255 (1957). — 279. Shaw,K. N. F. and J. Trevarthen, Exogenous sources of urinary phenol and indole acids. Nature, London **182**, 797 (1958). — 280. Shore, P. A., Release of serotonin and catecholamines by drugs. Pharmacol. Rev. **14**, 531 (1962). — 281. Shore, P. A. and J. S. Olin, Identification and chemical assay of norepinephrine in brain and other tissues. J. Pharmacol. exper. Therap. **122**, 295 (1958). — 282. Sjoerdsma, A., L. C. Leeper, L. L. Terry, and S. Udenfriend, Studies on the biogenesis and metabolism of norepinephrine in patients with pheochromo-

cytoma. J. clin. Invest. **38**, 21 (1959). — 283. Smith, E. R. B. and H. Weil-Malherbe, Metanephrine and normetanephrine in human urine: Method and results. J. Lab. clin. Med. **60**, 212 (1962). — 284. Smith, P., Significance of urinary vanillic acids. Nature, London **182**, 1741 (1958). — 285. Smith, P. and A. M. H. Bennett, Vanillic acid excretion during stress. Nature, London **181**, 709 (1958). — 286. Smithwick, R. H., W. E. R. Greer, C. W. Robertson, and R. W. Wilkinson, Pheochromocytoma. New Engl. J. Med. **242**, 252 (1950). — 287. Spector, S., K. Melmon, and A. Sjoerdsma, Evidence for rapid turnover of norepinephrine in rat heart and brain. Proc. Soc. exper. Biol., N. Y. **111**, 79 (1962). — 288. Sourkes, T. L., Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine. Arch. Biochem. **51**, 444 (1954). — 289. Sourkes, T. L., G. F. Murphy, and A. Rabinovitch, Conversion of d,l-m-tyrosine to dopamine in the rat. Nature, London **189**, 577 (1961). — 290. Stahl, E., Dünnschichtchromatographie in der Pharmazie (zusammenfassende Darstellung). Pharm. Rundsch. **2**, 1 (1959). — 291. Stahl, E., Dünnschichtchromatographie (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962). — 292. Steiness, I., Hypotension due to an adrenaline-secreting phaeochromocytoma. Lancet **II**, 1149 (1961). — 293. Straus, R. and M. Wurm, Catecholamines and the diagnosis of pheochromocytoma. A review and evaluation. Am. J. clin. Pathol. **34**, 403 (1960). — 294. v. Studnitz, W., Excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in patients with serotonin producing tumors. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. **11**, 309 (1959). — 295. v. Studnitz, W., Methodische und klinische Untersuchungen über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure im Urin. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. **12**, Suppl. **48** (1960). — 296. v. Studnitz, W. and A. Hanson, Determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine by high-voltage paper electrophoresis. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. **11**, 101 (1959). — 297. Sturm, A. jr., Erhöhtes Vorkommen, Bedeutung und Bestimmung der Vanillinsäure im Harn beim Phaeochromoblastom. Dtsch. med. Wschr. **88**, 1000 (1963). — 298. Sulman, F. G., N. Hirsch, and J. Pfeifer, Effect of hot dry desert winds (sharav, hamsin) on the metabolism of hormones. Harefuah **63**, 1 (1962). — 299. Sunderman, F. W. jr., P. D. Cleveland, N. C. Law, and F. W. Sunderman, A method for the determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid ("vanilmandelic acid") for the diagnosis of pheochromocytoma. Amer. J. clin. Pathol. **34**, 293 (1960). — 300. Sundin, T., The effect of body posture on the urinary excretion of adrenaline and noradrenaline. Acta med. scand. **161**, suppl. **336** (1958). — 301. Symposium on Catecholamines, Bethesda 1958. The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1959 [Pharmacol. Rev. **11**, 241 (1959)]. — 302. Szara, S., J. Axelrod, and S. Perlin, Is adrenochrome present in the blood? Amer. J. Psychiatr. **115**, 162 (1958). — 303. Trendelenburg, P., Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut. Arch. exper. Path. Pharmakol. **79**, 154 (1916). — 304. Udenfriend, S., J. R. Cooper, C. T. Clark, and J. E. Baer, Rate of turnover of epinephrine in the adrenal medulla. Science **117**, 663 (1953). — 305. Udenfriend, S. and J. B. Wyngaarden, Precursors of adrenal epinephrine and norepinephrine in vivo. Biochim. biophys. acta **20**, 48 (1956). — 306. Unghváry, L., I. Csomai, M. Hoványi und F. Farkas, Wirkung der Konzentration der Gesamtkatecholaminstoffe des Vollblutes und deren Veränderung unter der Wirkung des Rauchens. Cardiologia **41**, 316 (1962). — 307. Vendsalu, A., Studies on adrenaline and noradrenaline in human plasma. Acta physiol. Scand. **40**, Suppl. **173** (1960). — 308. Voorhess, M. L. and L. I. Gardner, Urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid by children with neuroblastoma. J. clin. Endocr. **21**, 321 (1961). — 309. Voorhess, M. L. and L. I. Gardner, Neuroblastoma and catecholamine excretion. Lancet **I**, 1288 (1961). — 310. Vulpian, M., Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. C. R. Acad. Sci., Paris **43**, 663 (1856). — 311. Waalkes, T. P., A. Sjoerdsma, H. Weissbach, and S. Udenfriend, Serotonin, norepinephrine and related compounds in bananas. Science **127**, 648 (1958). — 312. Waddell, W. R., G. D. Zuidema, and G. M. Smith, Catechol amine excretion by duodenal ulcer patients. J. clin. Invest. **39**, 834 (1960). — 313. Waldi, D., Quantitative Bestimmung von Adrenalinlösungen mit Hilfe der dünnschichtchromatographischen Vergleichsmethode. Arch. Pharmazie **225**, 125 (1962). — 314. Waldi, D.,

Persönliche Mitteilung. — 315. Walker, W. F., W. C. Shoemaker, A. J. Kallstad, and F. D. Moore, Influence of blood volume restoration and tissue trauma on corticosteroid secretion in dogs. Amer. J. Physiol. **197**, 781 (1959). — 316. Walker, W. F., M. S. Zileli, F. W. Reutter, W. C. Shoemaker, D. Friend, and F. D. Moore, Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. **197**, 773 (1959). — 317. Walker, W. F., M. S. Zileli, F. W. Reutter, W. C. Shoemaker, and F. D. Moore, Factors influencing the "resting" secretion of the adrenal medulla. Amer. J. Physiol. **197**, 765 (1959). — 318. Walton, R. P., J. A. Richardson, R. P. Walton, jr., and W. L. Thompson, Sympathetic influences during hemorrhagic hypotension. Amer. J. Physiol. **197**, 223 (1959). — 319. Watts, D. T., Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs. Amer. J. Physiol. **184**, 271 (1956). — 320. Watts, D. T. and A. D. Bragg, Effect of smoking on the urinary output of epinephrine and norepinephrine in man. J. Appl. Physiol. **9**, 275 (1956). — 321. Weil-Malherbe, H. and A. D. Bone, The fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in plasma. Biochem. J. **67**, 65 (1957). — 322. Weil-Malherbe, H. and A. D. Bone, The estimation of catecholamines in urine by a chemical method. J. clin. Pathol. **10**, 138 (1957). — 323. Weise, V. K., R. K. McDonald, and E. H. La Brosse, Determination of urinary 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in man. Clin. chim. acta **6**, 79 (1961). — 324. Werle, E. und D. Aures, Über die Reinigung und Spezifität der DOPA-Decarboxylase. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **316**, 45 (1957). — 325. Werle, E. und G. Mennicken, Über die Bildung von Tryptamin aus Tryptophan und von Tyramin aus Tyrosin durch tierisches Gewebe. Biochem. Z. **291**, 325 (1937). — 326. Werle, E. und J. Sell, Über die fermentative Dekarboxylierung von Mono- und Dioxyphenylserin. Biochem. Z. **326**, 110 (1954). — 327. Westermann, E., H. Balzer und J. Knell, Hemmung der Serotoninbildung durch Alpha-methyl-Dopa. Arch. exper. Path. Pharmakol. **234**, 194 (1958). — 328. Whitby, L. G., J. Axelrod, and H. Weil-Malherbe, The fate of H^3-norepinephrine in animals. J. Pharmacol. exper. Therap. **132**, 193 (1961). — 329. Williams, C. M., The effect of reserpine on dopamine metabolism in humans. J. Neurochem. **9**, 335 (1962). — 330. Williams, C. M., A. A. Babuscio, and R. Watson, In vivo alteration of the pathways of dopamine metabolism. Amer. J. Physiol. **199**, 722 (1960). — 331. Williams, C. M. and M. Greer, Diagnosis of neuroblastoma by quantitative gas chromatographic analysis of urinary homovanillic and vanilmandelic acid. Clin. chim. acta **7**, 880 (1962). — 332. Williams, C. M. and M. Greer, Diagnosis of neuroblastoma. J. Amer. Med. Ass. **183**, 836 (1963). — 333. Willey, G. L., Effect of antisympathomimetic drugs on the plasma concentrations of catechol amines. Brit. J. Pharmacol. **19**, 365 (1962). — 334. Woiwod, A. J. and R. Knight, The determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. J. clin. Pathol. **14**, 502 (1961). — 335. Wolfe, D. E., L. T. Potter, K. C. Richardson, and J. Axelrod, Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axons by electron microscopic autoradiography. Science **138**, 440 (1962). — 336. Wollheim, E. und J. Moeller, Phaeochromocytom, in Hypertonie und Hypotonie, Hdbch. inn. Med. **9**, Teil V, S. 646 (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960). — 337. Woods, E. F. and J. A. Richardson, Further studies correlating catechol amine levels with cardiovascular functions. J. Pharmacol. exper. Therap. **119**, 195 (1957). — 338. Woods, E. F., J. A. Richardson, A. K. Richardson, and R. F. Bozeman jr., Plasma concentrations of epinephrine and arterenol following the actions of various agents on the adrenal. J. Pharmacol. exper. Therap. **116**, 351 (1956). — 339. Yoshinaga, K., C. Itoh, N. Ishida, T. Sato, and Y. Wada, Quantitative determination of metadrenaline and normetadrenaline in normal human urine. Nature, London **191**, 599 (1961). — 340. Yoshinaga, K., T. Sato and N. Ishida, Studies on the role of noradrenaline in the pathogenesis of hypertension. Tohoku J. exper. Med. **72**, 301 (1960). — 341. Zeisel, H., Abbauprodukte der Catechinamine im Harn des Kindes. Z. Kinderhk. **86**, 89 (1961). — 342. Zeisel, H. und H. J. Kuschke, Die Catechinamine Adrenalin und Noradrenalin im Harn des Kindes. Klin. Wschr. **37**, 1168 (1959). — 343. Ziegler, W., Die Bedeutung der Vanillin-Mandelsäure (VMS) für die Diagnostik des Phaeochromocytoms und für die Untersuchung des Katecholaminstoffwechsels. Helv. med. acta **27**, 647 (1960). — 344. Zileli, M. S., J. T. Hamlin III,

F. W. Reutter, and D. G. Friend, Evaluation of catechol amine levels in renal insufficiency. J. clin. Invest. **37**, 409 (1958). — 345. Zuidema, G. D., A. J. Ziverman, S. I. Cohen, and McC. Goodall, Catechol amine and psychological correlates of vascular responses. New Engl. J. Med. **256**, 976 (1957).

Anschrift des Verfassers:
Priv.-Doz. Dr. E. Schmid, 852 Erlangen, Med. Univ. Klinik, Krankenhausstr. 12